

Traitement de la tuberculose

Geneviève Nicolet^a, Thierry Rochat^a, Jean-Pierre Zellweger^b

La tuberculose est une maladie infectieuse curable par les moyens actuellement disponibles. Le traitement correct de la tuberculose permet non seulement de guérir les malades atteints mais également d'interrompre la transmission des germes des malades aux personnes saines. Le traitement représente donc l'intervention la plus efficace sur le plan de la santé publique et la meilleure prévention de la tuberculose dans une population. Les principes thérapeutiques font partie de la stratégie de prise en charge de la tuberculose préconisée par l'OMS. Le but de cette stratégie est de guérir 85% des tuberculoses bacillaires dans le monde [1, 2]. Dans les pays à faible incidence, les experts européens attendent un taux de guérison de 95% [3]. Les populations de mycobactéries contiennent cependant des germes naturellement résistants aux antituberculeux. La sélection de ces mutants sous l'effet d'un traitement inapproprié (taux sanguins insuffisants, choix incorrect de l'association médicamenteuse) peut conduire à l'émergence d'une nouvelle population résistante à plusieurs antibiotiques. Le risque de création de souches résistantes justifie les 4 principes fondamentaux du traitement standardisé de la tuberculose:

- le choix initial d'une quadruple association
- le traitement prolongé
- le choix d'associations médicamenteuses fixes
- le contrôle assidu de l'observance avec la possibilité de recourir à un traitement directement supervisé.

Définition des cas de tuberculose

Le choix de l'association médicamenteuse et du schéma thérapeutique est étroitement lié aux caractéristiques du cas à traiter. Ces caractéristiques permettent, de définir des catégories thérapeutiques et de recenser les tuberculoses bacillaires, les plus importantes sur le plan épidémiologique. Les caractéristiques permettant d'identifier la catégorie de traitement d'un cas donné sont:

Le site de la tuberculose: pulmonaire ou extra-pulmonaire

Les recommandations thérapeutiques sont les mêmes quel que soit le site de la maladie [4], à

l'exception de la tuberculose du système nerveux central où il est recommandé de prolonger la phase de continuation (voir traitement des formes particulières). La définition du site d'atteinte est donc surtout utile à l'analyse épidémiologique.

- La tuberculose est dite *pulmonaire* lorsqu'elle touche le parenchyme pulmonaire.
- L'épanchement pleural, la tuberculose ganglionnaire hilare ou médiastinale sont assimilés à une tuberculose *extrapulmonaire*, même si l'atteinte reste intrathoracique.
- Un patient présentant une atteinte pulmonaire et extrapulmonaire constitue un cas de tuberculose pulmonaire.
- En cas d'atteinte de plusieurs sites extrapulmonaires, l'organe le plus sévèrement atteint définit le site de la maladie.

La sévérité de la maladie

Elle dépend du lieu anatomique dont l'atteinte représente:

- un risque vital (par ex. le péricarde) et/ou
- un risque de handicap secondaire sévère (par ex. tuberculose spinale ou méningée).

Les formes extra-pulmonaires sévères sont: la méningite, la tuberculose miliaire, la péricardite, la péritonite, l'épanchement pleural bilatéral, la tuberculose vertébrale, intestinale et génito-urinaire.

La présence ou non de mycobactéries du groupe *M. tbc* à la culture

- Une tuberculose est définie comme *certaine* par la présence en culture de mycobactéries appartenant au groupe *M. tbc*. Dans les cas où la culture n'est pas possible ou pas encore disponible, la présence de bacilles acido-alcoolrésistants à l'examen microscopique, associée à des signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose et la décision de traitement d'un clinicien définissent également la maladie.
- Une tuberculose est considérée comme *probable* si la présentation clinique et radiologique sont assez caractéristiques pour qu'une décision de traitement soit prise, même si l'examen direct et la culture sont négatifs.

^a Division de pneumologie, HUG Genève

^b Ligue pulmonaire Suisse, Berne

Correspondance:
Dr Jean-Pierre Zellweger
Ligue pulmonaire Suisse
Südbahnhofstrasse 14c
CH-3000 Berne 17

jp.zellweger@lung.ch

- La présence d'une *résistance* à un médicament antituberculeux est dite *primaire* si le germe provient d'un cas qui n'a jamais reçu de traitement antituberculeux auparavant, elle est dite *acquise* dans le cas contraire. En cas de doute sur un traitement préalable, une résistance nouvellement découverte est définie comme *initiale*.
- Une tuberculose est dite *multirésistante* si l'antibiogramme montre une résistance au minimum à la rifampicine et à l'isoniazide.

L'histoire d'un traitement antérieur

Pour définir un cas, il est indispensable de savoir si le patient a déjà reçu un traitement antituberculeux. Ceci permet d'identifier les cas qui comportent un risque de résistance acquise afin de prescrire d'emblée un traitement adapté et d'effectuer un monitoring épidémiologique [3, 4].

- Un *nouveau* cas correspond à un patient qui n'a jamais reçu de traitement médicamenteux pour une tuberculose ou qui a pris des médicaments antituberculeux pour une durée inférieure à 4 semaines.
- Une *rechute* est un cas qui a été déclaré guéri après un traitement antituberculeux complet et qui redevient positif à l'examen microbiologique après la fin du traitement.
- Un *échec de traitement* est un cas qui reste ou redevient bacillaire au 5^e mois de traitement.
- Le *traitement après interruption* correspond à un cas où le traitement a été interrompu pendant 2 mois ou plus avant la fin du traitement ou chez lequel le traitement standard de 6 mois n'a pu être totalement administré dans une période de 9 mois consécutifs.
- Une tuberculose *chronique* est définie par la persistance de bacilles après un retraitement entièrement supervisé.

Examens préalables au traitement

Recherche du germe, identification et antibiogramme

Ces éléments sont impératifs pour l'adaptation thérapeutique et le contrôle de la maladie.

- La recherche de mycobactéries sera effectuée par examen direct et culture du matériel provenant du site atteint (expectorations, aspiration bronchique ou liquide de lavage broncho-alvéolaire, liquide pleural, biopsie pleurale, liquide de ponction d'abcès et culture de tissu biopsié, liquide céphalo-rachidien, urine, sang et selles chez les patients HIV positifs).
- La recherche de mycobactéries dans les expectorations devrait toujours être effectuée

deux fois au moins, si possible même trois fois, de préférence sur un échantillon prélevé le matin au réveil. Chez les personnes incapables d'expectorer ou dont l'examen des expectorations est négatif malgré une image radiologique très suggestive, il est utile d'induire la production des expectorations par un aérosol d'eau salée hypertonique à 3% [5-7] ou de pratiquer une bronchoscopie. L'analyse du liquide gastrique n'est indiquée qu'exceptionnellement, par exemple chez l'enfant ou chez les personnes âgées grabataires.

- Les mycobactéries du complexe tuberculeux comprennent *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*. Elles sont traitées selon le même schéma thérapeutique.

Examens biologiques (en prévision d'éventuels effets secondaires)

Un dosage initial des transaminases, de la créatinine et de l'acide urique est souhaitable en prévision d'éventuels effets secondaires.

Test HIV

La co-infection HIV-tuberculose est grevée d'une mortalité élevée et d'un important risque de rechute, sans compter l'importance des effets indésirables et des interactions médicamenteuses en cours de traitement chez les sujets séropositifs. Un test HIV est donc recommandé pour tous les nouveaux cas de tuberculose.

Traitements standardisés

Plusieurs protocoles de traitements efficaces de courte durée ont été validés dans divers types de population. L'OMS préconise une stratégie thérapeutique standardisée destinée principalement aux pays en développement, stratégie à laquelle s'associent la plupart des pays industrialisés, même si cette maladie infectieuse reste pour eux bien contrôlée et peu fréquente [2].

La Suisse adhère elle aussi à cette attitude, privilégiant toutefois l'usage de l'éthambutol plutôt que de la streptomycine, et distinguant la tuberculose du système nerveux central des autres formes de tuberculose extrapulmonaire, ceci en accord avec les recommandations européennes [4], britanniques [8], américaines [9, 10] et celles de l'Union Internationale contre la Tuberculose [11].

Les médicaments antituberculeux

Les cinq médicaments antituberculeux majeurs sont:

- l'isoniazide = H,
- la rifampicine = R,
- le pyrazinamide = Z,

- l'éthambutol = E,
- la streptomycine = S.

H et R sont de puissants bactéricides actifs contre tous les types de bacilles. S est efficace contre les germes en multiplication rapide. E est bactériostatique. Z est actif en milieu acide contre les bacilles intracellulaires. En association à 3 autres antituberculeux majeurs, il permet de raccourcir la durée du traitement. La pénétration des antituberculeux dans les méninges et le liquide céphalorachidien est aléatoire. Elle est bonne pour H et Z, moins bonne pour R, S et E, qui pénètrent surtout lorsque les méninges sont enflammées, soit lors des stades précoces de la maladie. Ces éléments pharmacocinétiques ont été déterminants pour définir les schémas thérapeutiques actuellement standardisés par catégories de cas [12].

La posologie des médicaments antituberculeux est rapportée dans le tableau 1. Les médicaments sont prescrits en une seule prise quotidienne, de préférence le matin à jeun, pour assurer une résorption optimale et obtenir un taux sérique élevé.

Traitements standardisés

L'association de 4 antituberculeux majeurs comprenant Z dans la phase initiale du traitement permet d'effectuer un schéma dit «court» où les 4 médicaments sont administrés ensemble pendant 2 mois puis deux d'entre eux (H et R) sont administrés pendant 4 mois soit un total de 6 mois (2 HRZE (HRZS) / 4 HR) (tableau 2). Ces médicaments peuvent être prescrits selon:

- un schéma *standard*, en une seule prise quotidienne (de préférence sous forme d'association médicamenteuse), en auto-administration ou en traitement directement supervisé (*directly observed therapy* = DOT) [13]

- ou un schéma *intermittent*, en 3 prises par semaine après une phase initiale de traitement quotidien pendant 2 semaines au moins. Ce schéma doit être utilisé exclusivement dans le cadre d'un traitement directement supervisé (DOT).

La récente analyse de la Cochrane Database [14] rapporte que les taux de rechute sont plus élevés dans le traitement intermittent que dans le traitement en prise quotidienne. Les études comparatives sont toutefois peu nombreuses, regroupant au total un petit nombre de cas. Nous recommandons donc la prise médicamenteuse journalière au moins pendant la phase initiale du traitement.

Pour ce qui est du traitement intermittent, il y a peu d'études à ce jour permettant de définir le meilleur rythme hebdomadaire de traitement [15]. Suivant les recommandations de l'OMS, nous considérons que le rythme d'administration 2 fois par semaine augmente le risque de dosage insuffisant si le patient manque une dose dans la semaine. Par conséquent, nous préconisons l'administration 3 fois par semaine.

Le schéma standard aussi bien que le traitement intermittent concernent les infections dues aux *mycobactéries du complexe tuberculeux* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*). A noter que *M. bovis* est en général naturellement résistant contre le pyrazinamide. Il ne concerne pas les mycobactéries non tuberculeuses.

Le traitement des porteurs de foyers résiduels (séquelles), de virage de cutiréaction tuberculinique et des personnes en contact avec un patient tuberculeux est abordé dans le chapitre sur la chimiothérapie préventive.

Tableau 1. Dosage des antituberculeux standard chez l'enfant et l'adulte en administration quotidienne ou intermittente [2, 4, 8].

Médicament	Dosage journalier		Dosage intermittent (3×/sem.)	
	Enfant	Adulte	Enfant	Adulte
Isoniazide	5 mg/kg max. 300 mg	5 mg/kg max. 300 mg	10 mg/kg max. 900 mg	10 mg/kg max. 900 mg
Rifampicine	10 mg/kg	10 mg/kg max. 600 mg	10 mg/kg max. 600 mg	10 mg/kg max. 600 mg
Pyrazinamide	25–30 mg/kg	25–30 mg/kg max. 2 g	40 mg/kg max. 2 g	40 mg/kg max. 2 g
Ethambutol	15 mg/kg	15 mg/kg	30 mg/kg max. 2 g	30 mg/kg max. 2 g

Catégories thérapeutiques en fonction du cas (tableau 2)

- Le traitement conventionnel standardisé s'applique à *tout nouveau cas* de tuberculose sensible aux antituberculeux majeurs, que la tuberculose soit thoracique ou extra-thoracique (ganglionnaire, pleurale, péricardique, ostéo-articulaire, urogénitale) (*catégorie de traitement IA*) à l'exception de la tuberculose atteignant le système nerveux central. Il dure 6 mois, comprend une phase initiale de 2 mois où 4 médicaments comprenant Z sont administrés en association (HRZE ou HRZS), suivie d'une phase de continuation de 4 mois où seuls la R et H sont poursuivis.
- Dans la *méningite ou l'encéphalite tuberculeuse* (*catégorie de traitement IB*), la durée totale recommandée par la British Thoracic Society [8] et la Task Force européenne [4] est de 12 mois en raison de la pénétration aléatoire des drogues dans le LCR [16]. C'est la durée de la phase de consolidation (bithérapie) qui est prolongée à 10 mois, la phase initiale (quadrithérapie) n'étant pas modifiée.
- Dans le cas d'une *tuberculose disséminée* (miliaire par exemple) une ponction lombaire permettra de déterminer s'il existe une atteinte du système nerveux central et de définir la durée du traitement (*catégorie de traitement IA ou IB*).
- Pour les cas de *retraitement* (*catégorie de traitement II*), étant donné le risque de résistance acquise à un ou plusieurs médicaments, l'OMS recommande une phase initiale de 2 mois avec 5 antituberculeux, suivi d'un mois avec 4 antituberculeux, puis une phase de trithérapie prolongée à 5 mois au

lieu de 4 soit un total de 8 mois (2 HRZES/HRZE/5HRE). Certains auteurs recommandent d'inclure dans le schéma de traitement initial au moins deux antituberculeux que le patient n'a jamais reçu auparavant, ce qui peut poser un problème si le patient a été traité par une association médicamenteuse inconnue. Si la sensibilité du germe est connue lors de la reprise du traitement, le schéma thérapeutique sera adapté en conséquence.

- Pour les *tuberculoses abacillaires* pulmonaires ou extrapulmonaires, le risque de sélection de mutants résistants est moindre. Par conséquent, un schéma comprenant seulement 3 drogues dans la phase initiale, qui s'est avéré aussi efficace, serait théoriquement utilisable [17]. Toutefois dans l'attente des résultats bactériologiques et de la sensibilité du germe, il n'est pas toujours possible de savoir si une tuberculose est abacillaire, encore moins de connaître la sensibilité du germe. Pour cette raison, un traitement standard comprenant 4 drogues dans sa phase initiale est en général préférable (*catégorie de traitement I*).
- Dans les cas de *tuberculose chronique* (encore bacillaire après un retraitement directement supervisé) (*catégorie de traitement III*), les schémas standardisés ne sont pas applicables et les cas devraient être pris en charge par des centres spécialisés.

Observance thérapeutique et traitement directement supervisé (DOT)

L'observance thérapeutique est l'élément crucial permettant d'éviter l'émergence de germes résistants, les échecs thérapeutiques et les rechutes, qui sont trois facteurs susceptibles

Tableau 2. Catégorie de traitement en fonction de la présentation clinique [2].

Catégorie de traitement	Tuberculose	Schémas thérapeutiques ^a	
		Phase initiale ^b	Phase de continuation ^b
I	IA tuberculose pulmonaire bacillaire; tuberculose extra-pulmonaire bacillaire	2 EHRZ (SHRZ)	4 HR 4 H3R3
	IB tuberculose du système nerveux central	2 EHRZ (SHRZ)	10 HR 10 H3R3
II	Retraitement: Rechute Echec de traitement Traitement après interruption	2 SHRZE / 1 HRZE	5 HRE 5 H3R3E3
III	Tuberculose chronique, résistante ou multirésistante	Centres spécialisés	

^a Code pour le traitement de la tuberculose: chaque médicament antituberculeux a une abréviation: E = éthambutol, H = isoniazide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, S = streptomycine. Le nombre devant l'abréviation définit la durée du traitement en mois.

^b Prise quotidienne ou intermittente 3 fois par semaine.

d'augmenter le risque d'extension de la maladie à l'entourage [18].

Comme pour toute maladie chronique, il est difficile de maintenir la motivation du patient une fois les symptômes disparus et de conduire jusqu'à son terme un traitement long (6 mois), comportant un nombre important de comprimés (8 à 10 comprimés par jour pendant les deux premiers mois). Ceci d'autant plus que les effets indésirables sont parfois plus importants que les symptômes de la maladie elle-même. Il n'est donc pas étonnant qu'entre 20 et 50% des patients, selon les études, interrompent prématurément le traitement ou réduisent spontanément les doses de médicaments.

Ainsi, il apparaît nécessaire d'évaluer la capacité d'observance de chaque malade au moment d'initier le traitement afin de choisir le schéma thérapeutique le plus adéquat. Pour un meilleur contrôle de l'observance, l'OMS préconise un traitement directement supervisé (DOT = *directly observed therapy*) et l'usage d'associations médicamenteuses fixes [2, 19, 20].

Le DOT signifie que le patient avale ses comprimés sous les yeux d'un témoin spécialement formé à cette fonction. Ceci implique un déplacement du patient ou du soignant. Les problèmes pratiques d'une telle prise en charge augmentent sensiblement les coûts indirects du traitement, sans compter que son aspect coercitif le rend culturellement difficilement acceptable. L'augmentation des coûts est contrebalancée par une diminution 1) du nombre des rechutes, donc du risque d'extension de la maladie dans la société et 2) des coûts liés aux réhospitalisations et au retraitement, en particulier des cas résistants. Le DOT semble rentable dans les situations où le risque de non-observance thérapeutique est élevé [21, 22]. Toutefois, des études récentes comparant le traitement directement supervisé au traitement autogéré dans des groupes jugés à risque de non-observance montre des taux de succès comparables [23–25].

Par conséquent, l'usage du DOT est recommandé dans des situations particulières [26] telles que:

- lorsque la communication est difficile ou impossible (immigrés, personnes âgées, malades psychiatriques)
- chez des sujets instables socialement (sans domicile fixe, réfugié en cours de placement) ou individuellement (trouble de la personnalité, abus d'alcool ou de drogue, adolescence).

Nous recommandons d'initier le DOT dès le début de la prise en charge et de l'effectuer avec l'aide d'infirmières et/ou de centres spécialisés. Des structures appropriées existent dans chaque canton suisse (ligues pulmonaires cantonales, dispensaires antituberculeux, centre antituberculeux, médecins spécialistes).

D'autres indicateurs de l'observance thérapeutique peuvent être utilisés, tels que le dosage qualitatif de l'isoniazide dans les urines (bandelettes-test), le contrôle de la couleur orangée des urines due à la rifampicine ou encore l'emploi de récipients munis d'un compteur électronique d'ouverture [27]. Ces évaluations ne sont pas des preuves formelles d'observance mais sont un moyen parmi d'autres caractérisant un bon programme de lutte antituberculeuse.

Monitoring du patient (tableaux 3 et 4)

Expectorations

Durant la phase initiale du traitement, l'examen des expectorations est l'élément crucial pour déterminer l'importance de la charge bacillaire, et dépister rapidement une mauvaise adhésion thérapeutique ou l'apparition d'une résistance.

Pendant la phase de continuation, le monitoring des expectorations d'une tuberculose pulmonaire bacillaire permet de définir la réponse au traitement. Si l'examen direct est toujours positif à la fin du cinquième mois de traitement, il s'agit d'un échec thérapeutique selon la définition proposée par l'OMS, et ceci nécessite un changement de catégorie thérapeutique.

Il est recommandé d'effectuer un examen des expectorations (directes ou provoquées) en cas de tuberculose pulmonaire bacillaire:

- à la fin de la phase initiale (2^e mois)
- durant la phase de continuation (fin du 5^e mois).

Si les expectorations contiennent des bacilles à la fin du 2^e mois de traitement, la phase initiale sera prolongée d'un mois et les examens des expectorations répétés chaque mois. Si la culture est positive au 2^e mois, l'ATS recommande la prolongation du traitement de 3 mois [16].

Radiographie thoracique

Même si, dans la stratégie de l'OMS, l'examen radiologique n'est pas nécessaire pour définir un cas de tuberculose bacillaire, il est utile pour le suivi d'une tuberculose pulmonaire et permet d'évaluer indirectement la réponse au traitement. Nous recommandons de l'effectuer: 1) avant le traitement; 2) à la fin de période initiale (après 2 mois de traitement); 3) en fin de traitement (fin du sixième mois)

La tuberculose correctement traitée ne récidivant que très rarement, et en règle générale dans les 2 ans qui suivent la fin du traitement, la surveillance clinique ne sera maintenue annuellement que durant 2 ans au plus après la fin du traitement. Les sujets HIV positifs méritent par contre une surveillance prolongée en

raison du risque accru de rechute ou de ré-infection.

Dans les cas où il existe un doute sur l'efficacité des médicaments administrés (persistance de bacilles dans les expectorations, troubles digestifs, prise simultanée d'autres médicaments, dialyse rénale), le dosage du taux sanguin des médicaments (avant 60 min et 4 heures après la prise des comprimés) peut permettre une adaptation de la posologie [28–30].

Tableau 3.
Résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire bacillaire [2–4].

Guérison	Patient avec examen direct et culture négatifs à deux reprises avant la fin du traitement
Traitement accompli	Traitement terminé sans preuve bactériologique
Echec de traitement	Patient qui reste bacillaire ou redevient bacillaire au 5 ^e mois de traitement
Décès	Patient qui décède pendant le traitement (toute cause)
Traitement interrompu	Patient dont le traitement est interrompu pendant 2 mois ou plus avant la fin prévue ou non terminé 9 mois après le début
Transfert	Résultat inconnu ou transfert dans un autre centre

Résultats du traitement

L'OMS, l'Union Internationale contre la Tuberculose et le groupe de consensus européen recommandent d'évaluer le résultat du traitement d'une tuberculose, au moins en ce qui concerne les formes pulmonaires bacillaires, selon 6 catégories mutuellement exclusives [31]. Ces catégories sont basées sur le résultat bactériologique de fin de traitement et sont rapportées dans le tableau 3.

Même si l'obtention d'une preuve bactériologique de négativation est parfois difficile, la liste de l'OMS a le mérite de permettre l'évaluation standardisée des succès et des échecs thérapeutiques. Cette classification des résultats n'est actuellement pas exigée en Suisse et l'évaluation du taux de guérison n'a pu être effectuée à l'échelle nationale que dans le cadre d'une étude ponctuelle [32].

Nous recommandons donc le monitoring thérapeutique systématique (tableau 4) et l'usage des définitions de l'OMS pour les résultats thérapeutiques, dans l'espoir d'obtenir un calcul précis du taux de guérison en Suisse. Le taux préconisé par l'OMS devrait être de 85%. Les nouvelles recommandations européennes attendent un taux de succès (guérison et traitement complet) de 95% dans les pays à faible incidence [3].

Tableau 4. Monitoring et suivi du traitement de la tuberculose.

	Catégorie de traitement	Recommandations
Examen des expectorations (examen direct et culture)	tuberculose pulmonaire bacillaire	fin 2 ^e et 5 ^e mois de traitement
Rx thorax	tuberculose pulmonaire ou intrathoracique chez les patients traités par H	fin 2 ^e mois fin de traitement évt. 12–24 mois après la fin du traitement
Hépatotoxicité: ALAT (alanine-aminotransférase)	catégorie I à III	facultatif 1×/2 sem pendant la phase initiale puis 1×/mois systématique si: symptômes digestifs, HIV, alcoolisme, malnutrition, diabète, maladie hépatique chronique
Adjonction de pyridoxine (vitamine B ₆)	catégorie I à III si: grossesse, HIV, alcoolisme, malnutrition, diabète, maladie hépatique chronique	10–40 mg/j pendant toute la durée du traitement
Vision des couleurs	Catégorie II–III si: le régime comprend l'E	Electrorétinogramme ou potentiels évoqués visuels 1×/mois à partir du 2 ^e mois d'administration de l'E si ce dernier doit être administré pour une durée supérieure à 2 mois ou à dose >20 mg/kg.
Audiogramme	Catégorie I à III si le régime comprend un aminoglycoside (S)	1×/mois
Adhésion thérapeutique (compliance)	Catégorie I à III si traitement contient H et R	urines à chaque consultation pour: dosage qualitatif de H coloration orange par la R

Situations thérapeutiques particulières

Tuberculoses extrapulmonaires

Les tuberculoses ganglionnaires peuvent continuer à évoluer en cours de traitement mais il n'est pas prouvé que la poursuite de la chimiothérapie au delà de 6 mois modifie le pronostic. Dans les spondylodiscites, on ne recourra au traitement chirurgical qu'en cas de symptômes de neurologiques de compression. En cas de doute sur la réponse clinique, la prolongation du traitement à 12 mois peut être envisagée, particulièrement chez les enfants.

Tuberculose de l'enfant

Le traitement de la tuberculose de l'enfant est en principe identique à celui de l'adulte. La tuberculose de l'enfant étant en général paucibacillaire, une association triple suffit dans la plupart des cas. L'usage de l'éthambutol est habituellement déconseillé chez l'enfant avant l'âge scolaire, lorsque le champ visuel ne peut pas être contrôlé [33, 34], bien qu'il existe peu de preuves formelles de la toxicité de l'éthambutol chez l'enfant [35]. Si une résistance est suspectée (antibiogramme de la source adulte, provenance du malade), ou si la forme de tuberculose est grave (atteinte cérébroméningée) l'adjonction d'éthambutol peut être indiquée chez les enfants, en évaluant les risques du traitement face à ceux de la maladie.

Tuberculose, grossesse et allaitement

En cas de tuberculose active, l'absence de traitement est certainement beaucoup plus délétère pour l'embryon ou le fœtus qu'un traitement par l'association standard d'isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide. Cette association est donc recommandée par la Task Force européenne en cas de tuberculose pendant la grossesse, bien que ces médicaments soient en classe de risque B et C. Les recommandations américaines déconseillent l'utilisation du pyrazinamide. Les fluoroquinolones, la streptomycine et l'amikacine doivent être évités (catégorie C et D) [36].

Chez une femme qui allaite et qui est atteinte d'une tuberculose active, il est primordial que le traitement antituberculeux soit bien conduit afin d'éviter la transmission de bacilles au bébé. Tous les antituberculeux sont compatibles avec un allaitement normal, mais le taux des médicaments dans le lait maternel est insuffisant pour traiter une éventuelle infection de l'enfant. L'enfant nouveau-né d'une mère tuberculeuse devrait donc recevoir une prophylaxie [2].

Infection HIV et tuberculose

Chez les patients porteurs du HIV atteints d'une tuberculose non résistante, l'augmentation de la durée du traitement n'augmente pas le taux de succès thérapeutique ni ne diminue le taux de rechute qui est élevé. Ces patients seront donc traités de façon standardisée (*catégorie de traitement IA ou IB*) [37]. Si la réponse thérapeutique est lente ou suboptimale, le traitement sera prolongé au cas par cas [9].

Le problème principal du traitement antituberculeux chez les patients HIV est celui de l'interférence avec une éventuelle trithérapie antivirale. La rifampicine est un inducteur du cytochrome P450, ce qui accélère l'inactivation des médicaments antiviraux inhibiteurs des protéases. Inversement, les inhibiteurs des protéases inhibent le cytochrome P450, bloquant ainsi le métabolisme de la rifampicine et augmentant sa toxicité. Lorsqu'une trithérapie antivirale doit être administrée en même temps qu'un traitement antituberculeux, la recommandation est de remplacer la rifampicine par de la rifabutine, qui est un inducteur moins puissant du cytochrome P450, et d'administrer la rifabutine à demi-dose (150 mg/j au lieu de 300 mg/j pour un adulte). La posologie de l'indinavir, inhibiteur de protéase, devrait être augmentée de 50%. Le ritonavir est formellement contre-indiqué en association avec la rifabutine. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques n'interfèrent pas avec le cytochrome P450. Pour les autres antiviraux, le lecteur doit se référer au cas par cas aux publications, par exemple à celle des Centers for Disease Control [10, 37].

Tuberculose résistante et multirésistante

Lorsque la résistance est limitée à l'INH, la poursuite pendant 6 mois d'une trithérapie (R + E + Z) avec, éventuellement, le maintien de l'isoniazide permet d'obtenir les mêmes taux de guérison qu'en l'absence de résistance.

La tuberculose multirésistante est définie comme une résistance simultanée à l'isoniazide et à la rifampicine. Sa mortalité est élevée et elle nécessite un traitement de 18 mois, voire davantage, avec une association d'antibiotiques qui doit être déterminée de cas en cas par un spécialiste, sur la base de l'antibiogramme. Lorsqu'un patient est suspect de tuberculose multirésistante (anamnèse de traitements répétés et/ou erratiques, provenance de zones à haut risque), une association empirique de 6 antibiotiques: H + R + E + Z + un aminoglycoside + une fluoroquinolone doit être débutée en attendant le résultat des antibiogrammes [38–40].

Maladie hépatique et traitement antituberculeux

En cas d'atteinte hépatique chronique, Z ne devrait pas être prescrit. H, R, plus un ou 2 médicaments non hépatotoxiques tels que S ou E peuvent être utilisés pour une durée totale de 9 mois [41].

En cas d'hépatite aiguë associée (par ex. hépatite virale), la combinaison S et E pour une durée maximale de 3 mois est une association possible si le traitement de la tuberculose ne peut être différé. Le patient peut ensuite recevoir H et R pour 6 mois.

Insuffisance rénale et traitement antituberculeux

H, R et Z sont excrétés par voie biliaire et peuvent être administrés sans changement posologique en cas d'insuffisance rénale. S et E sont excrétés par les reins, les doses devraient être réduites. Le schéma recommandé est 2 HRZ / 6 HR. Chez les patients dialysés, le dosage des taux sanguins des médicaments est recommandé [29].

Indication à la corticothérapie

L'adjonction d'un stéroïde est indiquée dans les cas graves de tuberculose cérébrale ou méningée accompagnés de signes d'hypertension intracrânienne au début du traitement [42] ainsi que dans les tuberculoses bronchiques sténosantes, notamment chez l'enfant, et dans la péricardite. Elle n'a pas fait ses preuves en cas de pleurésie tuberculeuse [43]. Par contre, le drainage pleural maximal est indiqué en cas d'épanchement pleural important afin d'éviter des séquelles fonctionnelles.

Effets secondaires et interactions médicamenteuses des antituberculeux

Dans le but de dépister rapidement les effets secondaires et d'encourager l'observance thérapeutique, nous recommandons d'examiner le patient à intervalle régulier, toutes les 2 semaines pendant la phase initiale puis 1 fois par mois au minimum jusqu'à la fin du traitement (tableau 4). On recherchera en particulier des signes d'atteinte hépatique, neurologique ou visuelle (tableaux 5 et 6) [44-46].

Hépatotoxicité

L'effet secondaire le plus fréquent est l'hépatotoxicité de H, R et Z. H a une hépatotoxicité qui augmente avec la dose, l'âge du sujet (très rare chez le sujet jeune mais environ 2% à partir de 50 ans), avec la prise d'alcool, en post-partum chez les femmes africaines et chez les patients acétyleurs lents de la N-acétyltrans-

ferase 2 [45]. R potentialise l'hépatotoxicité de H mais n'est que peu hépatotoxique par elle-même (occasionnellement inductrice de cholestase). Z peut causer de rares hépatites fulminantes de nature immuno-allergique.

Les patients doivent être informés sur la nature des symptômes de l'hépatite médicamenteuse et sur la nécessité d'arrêter leur médication et de prendre contact immédiatement avec leur médecin, si ces symptômes surviennent. Nous recommandons d'effectuer un contrôle de l'ALAT à chaque examen du patient en cas de maladie hépatique chronique sous-jacente (hépatite B), de séropositivité HIV (risques accrus d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses), de symptômes suspects, de malnutrition, de diabète, d'alcoolisme et de grossesse.

Une augmentation asymptomatique des transaminases, jusqu'à 3 à 5 fois la limite supérieure de la norme à l'exclusion de toute autre cause, ne nécessite généralement pas l'interruption du traitement. Si l'élévation est supérieure à 5 fois la limite supérieure de la norme, le traitement devrait être interrompu jusqu'à normalisation des tests hépatiques. Le même schéma thérapeutique peut en général être réintroduit. En cas d'hépatite médicamenteuse sévère symptomatique, l'interruption est définitive et nous suggérons un traitement quotidien de S, H et E pendant 2 mois suivi de 10 mois d'H et E (2 SHE/10 HE).

Neurotoxicité

La neuropathie périphérique liée à l'H peut être prévenue par l'administration quotidienne de vitamine B₆, 40 mg/j (préparations génériques). Le risque est augmenté en cas de grossesse, d'alcoolisme, de malnutrition, d'infection HIV et de maladie hépatique chronique. Son usage systématique est par conséquent recommandé dans ces situations.

La toxicité optique de l'éthambutol survient lors de traitement prolongé ou de doses égales ou supérieures à 25 mg/kg. Dans ce cas, un électrorétinogramme ou des potentiels évoqués visuels devraient être effectués en début de traitement, puis mensuellement pour détecter une névrite optique débutante. Les patients traités pendant deux mois seulement par une dose plus faible (15 à 20 mg/kg) doivent être rendus attentifs aux effets indésirables possibles du médicament et surveillés cliniquement.

Les patients sous aminoglycosides (streptomycine, amikacine) doivent être suivis par des audiogrammes mensuels.

Arthrite

L'administration de pyrazinamide s'accompagne habituellement d'une élévation de l'acide urique, en général sans conséquence clinique.

Tableau 5. Effets secondaires des antituberculeux majeurs [5].

Médicament	Fréquent	Occasionnel	Rare
Isoniazide		hépatite, réaction cutanée d'hypersensibilité, neuropathie périphérique	vertiges, convulsion, névrite optique, troubles mentaux, anémie hémolytique ou aplastique ou sidéroblastique, agranulocytose, réaction lupique, arthralgie, gynécomastie
Rifampicine		hépatite, réaction cutanée, trouble digestif, thrombocytopénie, purpura, état fébrile, syndrome grippal*	dyspnée, choc, anémie hémolytique, insuffisance rénale*
Pyrazinamide	anorexie, nausée, flush	hépatite, vomissement, arthralgie, hyperuricémie, réaction cutanée	goutte, photosensibilisation
Ethambutol		névrite rétrobulbaire, arthralgie	hépatite, réaction cutanée, neuropathie périphérique

* Plus fréquent avec le traitement intermittent qu'en administration quotidienne.

Tableau 6. Interactions médicamenteuses des antituberculeux majeurs [5].

Médicament	Taux augmenté par	Taux diminué par	Taux augmenté de	Taux diminué de
Isoniazide	prednisolone, éthionamide	–	phénytoïne, carbamazépine, coumarines, diazepam, probenecid	enflurane, azoles
Pyrazinamide	–	–	probenecid	–
Ethambutol	–	hydralumine	–	–
Rifampicine	indinavir inhibiteurs des protéases	PAS, kétoconazole	–	coumarines, sulfonilurée, contraceptifs oraux, glucocorticoïdes, phénytoïne, diazepam, théophyllines, vitamine D, digitoxine, méthadone, inhibiteurs des protéases, cyclosporine

Quintessence

- Le traitement correct de la tuberculose permet non seulement de guérir les malades atteints mais également d'interrompre la transmission des germes des malades aux personnes saines.
- Les recommandations thérapeutiques sont les mêmes quel que soit le site de la maladie, à l'exception de la tuberculose du système nerveux central où il est recommandé de prolonger la phase de continuation.
- Pour définir un cas, il est indispensable de connaître la localisation de la maladie et le résultat de l'examen bactériologique, et de savoir si le patient a déjà reçu un traitement antituberculeux.
- L'OMS préconise une stratégie thérapeutique standardisée destinée principalement aux pays en développement, stratégie à laquelle s'associent la plupart des pays industrialisés, même si cette maladie infectieuse reste pour eux bien contrôlée et peu fréquente.
- Dans le but de dépister rapidement les effets secondaires et d'encourager l'observance thérapeutique, nous recommandons d'examiner le patient à intervalle régulier, toutes les 2 semaines pendant la phase initiale puis 1 fois par mois au minimum jusqu'à la fin du traitement.
- L'issue du traitement est définie par le résultat de l'examen bactériologique et la durée de la prise des médicaments.

Un contrôle du taux sérique n'est indiqué qu'en cas d'apparition de symptômes articulaires, bien qu'il n'existe pas de corrélation entre le taux sérique et l'intensité des symptômes. L'administration d'un uricosurique est inefficace pour le traitement des symptômes articulaires, qui répondent aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Réaction cutanée

Si le patient se plaint de prurit sans lésion cutanée visible, un traitement symptomatique par antihistaminique sans modification thérapeutique est proposé. En présence de lésion cutanée visible, les médicaments antituberculeux devraient être tous interrompus et réintroduits séparément après disparition des lésions. La probabilité d'effet secondaire cutané est variable (probabilité par ordre croissant: H, R, Z, E, S). La réintroduction devrait être progressive sur 3 jours pour chacun des médicaments [2].

Interactions médicamenteuses

La R et l'H sont certainement les médicaments antituberculeux qui présentent le plus d'inter-

actions médicamenteuses. Ces interactions sont résumées au tableau 6. Elles sont souvent difficiles à juguler chez les patients HIV traités

par plusieurs médicaments antiviraux en association (voir traitement des formes particulières) [10, 37].

Références

- World Health Organisation Tuberculosis Unit. Division of Communicable diseases. Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in national treatment programmes. WHO Geneva, 1991: WHO/tuberculosis/91:1-61.
- World Health Organisation Tuberculosis Unit. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. WHO Geneva, 1997: WHO/TB/97:220.
- Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. *Eur Respir J* 2002; 19:765-75.
- Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PDO, Zellweger JP, et al. Task Force of ERS, WHO and the Europe Region of IUATLD. Tuberculosis management in Europe. *Eur Respir J* 1999;14:978-92.
- Anderson C, Inhaler N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152: 1570-4.
- Zellweger JP. Diagnostic de la tuberculose: comment confirmer une suspicion clinique ou radiologique? *Med Hyg* 2002; 60:2222-4.
- McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002;57:1010-4.
- Joint tuberculosis committee of the British Thoracic Society. BTS Guidelines. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998;53:536-48.
- Small P, Fujiwara P. Management of tuberculosis in the United States. *NEJM* 2001;345:189-200.
- American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Disease Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
- Rieder H. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Paris 2002.
- Leuenberger P, Zellweger JP. Drugs used in tuberculosis and leprosy. In: Meyler's Side Effects of Drugs, 14th Edition. MNG Dukes and JK Aronson, editors. 2000 Elsevier Science.
- Bednall R, Dean G, Bateman N. Directly observed therapy for the treatment of tuberculosis - evidence-based dosage guidelines. *Resp Med* 1999;93:759-62.
- Mwandumba HC, Squire SB. Fully intermittent dosing with drugs for tuberculosis. The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Cochrane Database Syst Rev 2000;CD000970.
- HongKong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of four thrice weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1981;1:171-4.
- Ellard G, Humphries M, Allen B. Cerebrospinal fluid drug concentrations in the treatment of tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:650-5.
- Dutt A, Moers D, Stead W. Smear-negative, culture-positive pulmonary tuberculosis. *ARRD* 1990;141: 1232-5.
- ACCP consensus statement. Institutional control measures for tuberculosis in the era of multiple drug resistance. ACCP/ATS consensus conference. *Chest* 1995;108:1690-1710.
- Moulding T, Dutt AK, Reichman LB. Fixed dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance. *Ann Intern Med* 1995;122: 951-4.
- Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330: 1179-84.
- Rieder HL. Drug-resistant tuberculosis: issues in epidemiology and challenges for public health. *Tubercle Lung Dis* 1993;75:321-3.
- Snyder D, Chin D. Cost-effectiveness analysis of directly observed therapy for patients with tuberculosis at low risk for treatment default. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:582-6.
- Walley J, Amir Khan M, Newell J, Hussain Khan M. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised trial in Pakistan. *Lancet* 2001;357:664-9.
- Zwarenstein M, Schoeman J, Vundule C, Lombard C, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment for tuberculosis. *Lancet* 1999;352:1340-3.
- Volmink S, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis (Cochrane Review). The Cochrane Library 2003, Issue 1, Oxford Update Software.
- Ormerod P. Directly observed therapy (DOT) for tuberculosis: why, when, how and if? *Thorax* 1999;54:S42-45.
- Zellweger JP, Fallaby-Stuby CL, Sauty A, Uldry C, Iorillo D, Schneider MP, et al. Assessment of adherence to preventive chemotherapy - a comparison between MEMS, pill count and urine tests. *Tubercle and Lung Disease*. 1995;76,suppl.2:107-8.
- Peloquin CA, MacPhee AA, Berning SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. *New Engl. J. Med*. 1993;329:1122-3.
- Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs* 2002;62:2169-83.
- Mehta JB, Shantaveerapa H, Byrd RP, Morton SE, Fountain F, Roy TM. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. *Chest* 2001;120:1520-4.
- Veen J, Raviglione M, Rieder H L, Migliori G B, Graf P, et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. *Eur Respir J* 1998;12:505-10.
- Helbling P, Medinger C, Altpeter E, Zellweger JP. Outcome of treatment of tuberculosis in Switzerland. *Swiss Medical Weekly* 2002; 132:517-22.
- American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J. Respir Crit Care Med*. 1994;149:1359-74.
- Ronald P. Childhood tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6: 187-92.
- Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:12-5.
- Raju B, Schluger NW. Tuberculosis and pregnancy. *Sem Respir Crit Care Med* 1998;19:295-306.
- U.S. Department of health and human service, Atlanta, Georgia. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendation. *MMWR* 1998;47:1-58.
- Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *New Engl J Med* 1993;329: 784-91.
- Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, et al: Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998;338:1641-9.
- U.S. Department of health and human service, Atlanta, Georgia. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992;41:61-71.

- 41 Wong WM, Wu PC, Yuen MF, et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2000;31: 201–6.
- 42 Waecker NJ. Tuberculous meningitis in children. *Curr Treat Options Neurol* 2002;4:249–57.
- 43 Wyser C, Walzl G, Smedema J, et al. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. *Chest* 1996; 110:333–8.
- 44 Patel AN, Mc Keon J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculous drugs. *Drug safety*. 1995;12:1–25.
- 45 Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996;9: 2026–30.
- 46 Dossing M, Wickle J, Askgaard D, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tubercle and Lung Dis* 1996; 77:335–40.
- 47 Huang Y, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY, Chang FY, Lee SD. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002; 35:883–9.