

Traitement de la tuberculose

Introduction

- La tuberculose est un problème de santé publique, responsable d'une mortalité et d'une morbidité importantes, en particulier dans les pays en développement.
- Longtemps considérée comme en voie de disparition dans les pays développés, elle fait aujourd'hui l'objet d'une attention renouvelée en raison :
- d'une part, de son association avec le VIH ;
- d'autre part, de l'augmentation du nombre de souches de bacilles tuberculeux multirésistants.

1- LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE :

- Le traitement de la tuberculose, fondé sur une chimiothérapie spécifique, a un double objectif, individuel et collectif :
- - au plan individuel, il guérit les malades atteints de tuberculose
- - au plan collectif, il empêche la transmission de la maladie dans la collectivité et la contamination de sujets sains, en stérilisant les sources d'infection ; il prévient l'émergence ou l'amplification de la résistance du bacille aux antibiotiques.
- A ce titre, la chimiothérapie spécifique représente la meilleure des mesures de prévention de la tuberculose

Les médicaments DE LA TUBERCULOSE

- Les médicaments antituberculeux se divisent en deux groupes :
 - - Les médicaments essentiels
 - - Les médicaments de réserve.

1-Les médicaments essentiels

- Les médicaments essentiels utilisés en Algérie sont au nombre de **cinq** :
 - - L'Isoniazide (H)
 - - La Rifampicine (R)
 - - La Streptomycine (S)
 - - Le Pyrazinamide (Z)
 - - L'Ethambutol (E)

- Les quatre premiers possèdent, à des degrés divers, trois propriétés principales : ils sont bactéricides, stérilisants et capables de prévenir l'émergence de bacilles résistants lorsqu'ils sont associés.
- *L'isoniazide et la rifampicine* sont les plus puissants et représentent des **médicaments majeurs**, hautement bactéricides et stérilisants.
- *La streptomycine* est très active sur les **bacilles extracellulaires** qui se multiplient très rapidement.
- *Le pyrazinamide* est essentiellement actif sur les **bacilles intracellulaires** qui se multiplient lentement et possède de ce fait une activité stérilisante importante.
- *L'éthambutol* est un **bactériostatique** dont le rôle est de prévenir l'émergence de bacilles résistants lorsqu'il est associé à l'isoniazide et à la rifampicine.

Tableau 1 :

Les médicaments antituberculeux essentiels
posologie quotidienne, formes et dosages, voie
d'administration.

Médicaments essentiels	Abréviation	Posologie quotidienne (mg/kg)	Forme et dosage	Voie d'administration
Isoniazide	H	5 (4-6)	Cp 100mg, 300 mg	orale
Rifampicine	R	10 (8-12)	Cp gélule, 150 mg, 300 mg	orale
Pyrazinamide	Z	25 (20-30)	Cp 400 mg	orale
Ethambutol	E	15 (15-20)	Cp 400 mg	orale
Streptomycine	S	15 (12-18)	Amp. 1 g	Injectable

- Pour faciliter l'administration orale des médicaments et éviter l'utilisation accidentelle d'une monothérapie ou d'une posologie incorrecte on utilise actuellement des associations en proportions fixes de médicaments antituberculeux essentiels .
- **RH -RHZ -RHZE**

- **Les médicaments de réserve:**
- Ces médicaments sont moins actifs et généralement plus toxiques que les médicaments essentiels.
- Ils sont prescrits exclusivement par les médecins des services de pneumo-phtisiologie des CHU.
- Les médicaments de réserve en Algérie sont au nombre de **quatre**, qui figurent dans le tableau suivant:

Médicaments de réserve	abréviation	Posologie quotidienne mg/ kg	Forme et dosages	Voie d administration
Ethionamide	ET	15 (10,20)	Cp 250 mg	orale
ofloxacin	O	10 (8,12)	Cp 200 mg	orale
kanamycin	K	15 (12,18)	Amp,1 g	injectable
cycloserine	C	15 (10,15)	Cp 250 mg	orale

- La standardisation des régimes thérapeutiques obéit aux **règles impératives d'administration de la chimiothérapie antituberculeuse**, qui sont les suivantes :

1- Administration des médicaments en **association**

2- Doses optimales calculées **en fonction du poids** des malades.

3- Ingestion des médicaments **oraux à jeun**

4- **Régularité** de la prise quotidienne des médicaments

Le régime standardisé de première ligne

- Ils s'appliquent à la grande majorité des malades, en première intention.

1-Le régime 2 EHRZ / 4 HR :

- Il comporte une:
- phase initiale intensive de deux mois avec administration quotidienne (E), (H), (R) et (Z) suivie d'une
- phase de continuation de quatre mois avec administration quotidienne d'isoniazide et de rifampicine (HR).

- 1-Le régime 2RHZE/4RH doit être appliqué pour tous les nouveaux cas de tuberculose quelque soit la **localisation(TP-TEP)**.
- **La durée du TRT en fonction de la localisation**

Localisations	Phase initiale	Phase d'entretien	Durée du traitement
Tuberculose pulmonaire	2 RHZE	4RH	06mois
Tuberculose extrapulmonaire	2RHZE	4RH	06mois
Tuberculose ostéoarticulaire	2RHZE	7HR	09mois
Tuberculose vertébrale	2RHZE	10HR	12mois
Tuberculose neuro-meningée	2RHZE	10HR	12mois

Traitement des nouveaux cas de tuberculose:

Pois des malades (kg)	Phase initiale (2mois)		Phase d'entretien (4mois)
	RHZE 150/75/400/275	RHZ 150/75/400	RH 150/75
30-39	2	2	2
40-54	3	3	3
55-70	4	4	4
71 et plus	5	5	5

2-Le régime standardisé de deuxième ligne :

2SHRZE/1HRZE/5HRE

- C'est un régime de huit mois qui associe: **S, H, R, Z, et E** administrés pendant deux mois, suivie de l'administration quotidienne de **H, R, Z et E** pendant le troisième mois et de l'administration quotidienne de **H, R et E** pendant les cinq derniers mois.
- Ce régime s'applique à moins de 10% des malades atteints de tuberculose.
- Il s'applique aux cas de retraitement

- *L'échec du traitement de 1ère ligne*: les examens microscopiques directs des crachats demeurent ou redeviennent positifs **au 5ème mois** .
- *Les rechutes*: il s'agit de cas de tuberculose pulmonaires déjà traités par le régime de première ligne et qui présente à nouveau une tuberculose évolutive prouvée **par deux examens bactériologiques** .
- *Reprise évolutive*: après interruption prématurée de traitement de première ligne pendant **deux mois** consécutifs après avoir reçu **un mois** ou plus de traitement.

Schémas thérapeutiques pour cas de retraitement

Avant de traiter les cas de retraitement il faut réaliser systématiquement culture de BK avec antibiogramme /ou le test moléculaire rapide(Gene xpert)

Cas de retraitement	Rechute échec Reprise évolutive	Test moléculaire non disponible	Reprendre 2RHZE/4RH
		Test moléculaire négatif	
		Test moléculaire positif	Traitement MDR

En cas d'échec du traitement tuberculeux et si le test moléculaire n'est pas disponible on prescrit le régime de 2eme ligne de 8 mois 2SRHZE/1RHZE/5RHE en attendant les résultats de l'antibiogramme

- *L'échec du traitement de 1ère ligne*: les examens microscopiques directs des crachats demeurent ou redeviennent positifs **au 5ème mois** .
- *Les rechutes*: il s'agit de cas de tuberculose pulmonaires déjà traités par le régime de première ligne et qui présente à nouveau une tuberculose évolutive prouvée **par deux examens bactériologiques** .
- *Reprise évolutive*: après interruption prématuré de traitement de première ligne pendant **deux mois** consécutifs après avoir reçu **un mois** ou plus de traitement.

Traitement de cas de tuberculose déjà traités:

Pois des malades (kg)	Phase initiale		Phase d'entretien	
	2 mois	3mois	5 mois	
	Streptomycine 1g	RHZE 150/75/400/275 mg	RH 150/75 mg	E 400mg
30-39	0,5	2	2	1,5
40-54	0,75	3	3	2
55-70	1	4	4	3
71 et plus	1	5	5	3

3-Les régimes standardisés de troisième ligne



S'adresse:

- **Cas chronique**
- **Cas de tuberculose multi résistante.**

Phase initiale		Phase d'entretien	
Médicaments	Durée moyenne	Médicaments	Durée optimale
Ethionamide Ofloxacin Kanamycine Pyrazinamide cyclosérine	4-6 mois	Ethionamide Ofloxacin Pyrazinamide	18mois après la négativation bactériologique

- **Le traitement de troisième ligne peut être individualisé en fonction des résultats du test de sensibilité aux anti-tuberculeux.**

- La surveillance des malades au cours du traitement est essentielle:
- **Interrogatoire minutieux** à la recherche de malade à risque
- **bilan pré-thérapeutique**: peser le malade, bilan rénal, bilan hépatique .
- contrôler **l'efficacité du traitement**:
 - ☐ Rechercher les effets indésirables du traitement+++
 - ☐ Courbe du poids
 - ☐ Les examens bactériologique à réaliser à la fin:
2ème mois, durant le 5ème, et le 6ème mois: **régime de 1ère ligne**
3ème mois, 5ème mois, 8ème mois: **régime de 2ème ligne**

TRAITEMENT ADJUVANT:

- Dans certaines localisations, on peut être amené à associer un traitement adjuvant, médical ou chirurgical.

- Traitement médical

- Il s'agit le plus souvent d'une **corticothérapie** administrée par voie orale à la dose de 0.5 mg/kg/jour de prednisone, que l'on associe à la chimiothérapie pendant 3 à 6 semaines, dans les localisations extra-pulmonaires, pauci-bacillaires mais très inflammatoires .
- Il peut s'agir aussi **de ponction** d'une adénite ou d'un abcès froid sous-cutané
- Il peut s'agir enfin **de ponctions pleurales évacuatrices** répétées associées à une kinésithérapie respiratoire précoce ou des **ponctions évacuatrices d'ascite tuberculeuse**.

- Traitement chirurgical

Un traitement chirurgical complémentaire peut être associé à la chimiothérapie dans certaines **localisations extra-respiratoires (abcès froid, adénopathies, persistantes après traitement complet, tuberculoses ostéo-articulaires ou urogénitales)** pour des raisons fonctionnelles ou esthétiques.

De façon exceptionnelle, l'indication d'une **exérèse** dans un cas de tuberculose pulmonaire localisée, à bacilles résistants.

- LES MESURES SPECIALES

- Malades présentant une insuffisance hépatique:
- Pour les malades qui présentent une insuffisance hépatique prouvée biologiquement, on réduira les doses d'isoniazide à **4mg/kg** et les doses de rifampicine à **8 mg/kg**, en surveillant le taux des transaminases sériques.
- En cas d'aggravation on suspendra l'administration d'isoniazide et on poursuivra le traitement par la rifampicine, à une dose inférieure à **8 mg/kg**, l'Ethambutol, à une dose de **15 mg/kg**, et le pyrazinamide, à la dose normale, en appliquant un régime de **9 mois** sans isoniazide : **2 REZ / 7RE**

- **Malades présentant une insuffisance rénale chronique:**

- **Cas du malade non dialysé:**
- Le régime thérapeutique est le même que celui utilisé chez le sujet à fonction rénale normale, mais les doses doivent être adaptées en fonction de la clairance de la créatinine
- **Cas du malade soumis à dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale):**
- le régime thérapeutique comprend la rifampicine, l'isoniazide et le pyrazinamide.
- Cette association semble être la moins toxique et de surveillance plus aisée.
- **La streptomycine la kanamycine et l'Ethambutol** sont contre indiqués

- **femmes enceintes :**

La streptomycine et la kanamycine sont à éviter chez la femme enceinte à cause de leurs effets tératogènes potentiels.

- **Malades diabétiques:**

Chez un malade tuberculeux dont le diabète a été découvert lors du bilan pré-thérapeutique on doit instaurer une insulinothérapie quel que soit le type du diabète en associant insuline ordinaire et insuline retard conformément aux directives du traitement du diabète.

- **Malades sous contraception orale:**

L'interférence médicamenteuse entre la rifampicine et le contraceptif oral se traduit par un effet compétitif de leur métabolisme au niveau du foie.

- **Malades mentaux:**

Pour les malades atteints d'une maladie mentale ou présentant des antécédents psychiatriques, une collaboration étroite est établie entre un membre de la famille et le médecin pour surveiller la compliance du malade au traitement et l'apparition éventuelle d'effets secondaires du traitement.

Avec diminution H à 4mg/kg

1-Les effets secondaires indésirables des médicaments de première Intention:

• Les effets secondaires mineurs chez l'adulte:

- Ils sont transitoires et n'indiquent pas l'arrêt du traitement

Médicament	Effets secondaires	Mesures à prendre
Isoniazide	Euphorie, Insomnie	Vérifier la posologie et la prise matinale du médicament.
	Acné du visage	Traitement dermatologique si aggravation
	Paresthésies des M I	Vérifier la posologie et prescrire pyridoxine
Rifampicine	Troubles digestifs	Aucune ; prise au cours des repas, ou traitement symptomatique
	Acné du visage	Traitement dermatologique si aggravation
Pyrazinamide	Arthralgies, anorexie	Traitement symptomatique
Ethambutol	Nausées	Traitement symptomatique
Streptomycine	Striction de la face	Diminution de la dose
	Nausées, Vertige	Traitement symptomatique

• Les effets secondaires majeurs chez l'adulte

Les effets secondaires majeurs sont rares.

Ils imposent toutefois l'arrêt du traitement et le plus souvent, l'hospitalisation.

Effets secondaires	Médicaments Responsables	Mesures à prendre
Hypersensibilité généralisée	Tous	- Arrêt du traitement - Identification du médicament responsable - Désensibilisation éventuelle, Reprise ou arrêt définitif du médicament responsable
Purpura	Rifampicine R	- Arrêt définitif du traitement
Anémie hémolytique	Streptomycine S	- Arrêt définitif du traitement
Hépatite avec ictère	Isoniazide H Pyrazinamide Z Rifampicine R	- Arrêt temporaire du traitement - Surveillance clinique et biologique - Reprise éventuelle du traitement en diminuant les doses ou - arrêt définitif du médicament responsable
Surdité Trouble vestibulaire	Streptomycine S	- Arrêt total et définitif du médicament
Epilepsie	Isoniazide H	- Contrôle de la posologie des médicaments
Névrite optique	Ethambutol E	- Arrêt total et définitif du médicament
Anurie	Rifampicine R Streptomycine S	- Arrêt total et définitif des deux médicaments

Les interférences médicamenteuses de la rifampicine

- L'élimination de la rifampicine par voie biliaire retentit sur le métabolisme de certains autres médicaments en accélérant leur élimination. C'est le cas des :
 - **contraceptifs oraux**
 - **glucosides**
 - **anticoagulants**
 - **hypoglycémiants oraux**
 - **corticoïdes**
 - **certains anti rétroviraux**
- En dehors des contraceptifs oraux auxquels il faut substituer une autre méthode contraceptive, il est important de recueillir **l'avis du médecin** traitant pour ajuster les doses de ces médicaments en fonction de leurs taux sériques ou de l'évolution des constantes biologiques qu'ils doivent réguler, sans que le traitement antituberculeux ne soit interrompu.