

TRT DE LA TBC

DEFINITION

La tuberculose est une maladie infectieuse à transmission interhumaine évolutive à tropisme respiratoire prédominant due au bacille de la tuberculose ou complexe tuberculis.

Le complexe tuberculis comprend en fait 3 types de mycobactéries :

Mycobacterium tuberculosis (bacille de Koch) et plus rarement *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*.

Une chimiothérapie efficace administrée sur une période suffisante représente le principe directeur sur lequel repose le traitement de toutes les formes de tuberculose respiratoires et non respiratoires.

L'objectif de la chimiothérapie antituberculeuse est d'obtenir une guérison permanente de la maladie tout en prévenant l'apparition d'une résistance aux médicaments

Identification des cas de tuberculose

Identifier de façon permanente les cas de tuberculose pulmonaire à microscopie + dans la collectivité → trt
→ stériliser la source d'infection (briser la chaîne de transmission du Bk).

Identifier les cas de tuberculose pulmonaire à microscopie - dans la collectivité → trt

Diagnostic de la TP

Critères d'orientation

Signes fonctionnels respiratoires : Toux persistante > 3 sem , crachat parfois strié de sang , hémoptysie de petite abondance

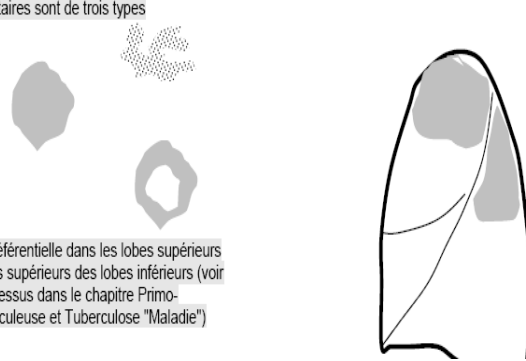
Signes généraux : AAA, F + sueurs nocturnes

Signes radiologiques

↓

Quatre éléments de base sont à retenir
Les lésions élémentaires sont de trois types

1. Infiltrats
2. Nodules
3. Excavation
4. Localisation préférentielle dans les lobes supérieurs et les segments supérieurs des lobes inférieurs (voir explication ci-dessus dans le chapitre Primo-Infection Tuberculeuse et Tuberculose "Maladie")



Critères des certitude

- Examen direct : seul l'examen microscopique de 3 échantillons de crachats permet le dgc de certitude des formes les + contagieuses Méthode : prélevés en deux jours
2 échantillons sur place « spot specimens »
1 échantillon matinal recueilli à domicile « overnight specimen »
- Culture sur milieu Lowenstein-Jensen si plusieurs crachats (3,6 ou plus) sont (-)

Dgc des localisations extra-pulmonaires

Représentent 30% des cas

Nécessite l'avis du médecin spécialiste concerné

Les localisations respiratoires autres que pulmonaires :

Pleurésie séro-fibrineuse., Pleurésie sérohémodragique, Pleurésie purulente, ADP médiastinale

Les localisations séreuses : méningite., Péricardite.,Péritonite.

Les localisations ganglionnaires : Périphérique : cervicale, axillaire, inguinale

Profonde : mésentérique.

Les localisations osseuses et ostéoarticulaires : Vertébrale, membres.

Les localisations viscérale : Rénale, Hépatique, splénique, Cérébrale, génitale

Les localisations cutanées et muqueuses

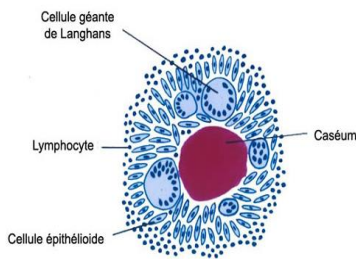
◊ Critères de présomption : Cliniques, Radiologiques, Biologiques, Immunologique (IDR) > 10

◊ Critères de certitude

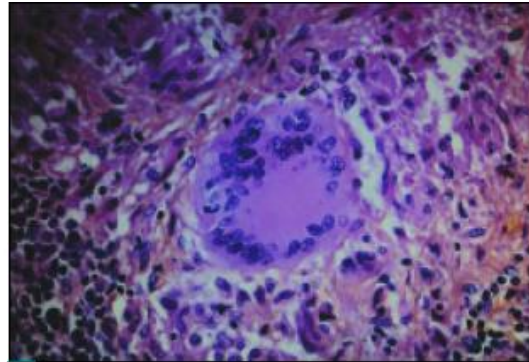
Bactériologique : rare par examen direct, Souvent la culture :

- * Prélèvements liquides : pus d'adénite suppurée, liquide de ponction de séreuses, culot de centrifugation d'urine
- * Prélèvements solides : broyat de prélèvement biopsique

Cyto-histologique : examen d'un fragment de biopsie d'organe : muqueuse bronchique, plèvre, endomètre, foie, os..



LESION CASEO-FOLLICULAIRE



(hématoxyline-éosine-safran, x 400).

**Follicule épithélioïde et
gigantocellulaire entouré de
lymphocytes**



**Adénite tuberculeuse avec plusieurs
lésions caséo-folliculaires:
plages de nécrose caséuse entourées
d'une palissade
d'histiocytes épithélioïdes et de fibrose
(hématoxyline-éosine-safran, x 250).**

La réaction inflammatoire développée au contact de la nécrose caséuse comporte des cellules épithélioïdes et des cellules géantes (d'origine histiocyttaire) et une couronne lymphocytaire

Tuberculose de l'enfant

- 10 % des cas déclarés.
- Problème de diagnostic.
- Absence de preuve bactériologique (85% cas).
- Importance des autres critères : notion de contag, Signes cliniques, IDR, Image radiologique

Comment définit-on un cas? Il y a 4 facteurs:

- 1/ la localisation de la TB
- 2/ le résultat du frottis de l'expectoration
- 3/ l'existence d'un traitement antituberculeux antérieur
- 4/ la gravité de la TB

Définitions des cas de tuberculose

A/ Tbc pulmonaire

1/ Nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive.

- Présence de Bk dans deux échantillons de crachats par examen direct chez un sujet
- jamais traité
- Traité pendant moins de un mois

2/ Les cas à microscopie positive déjà traités

- Persistance ou réapparition des bacilles à l'examen microscopique de 2 échantillons prélevés à au moins de 15 j d'intervalle
- Les échecs : persistance ou réapparition des BK après (négativisation transitoire) à deux reprises 5 mois après le début du trt et avant la fin du trt (5ème et 6ème mois)
- Les rechutes : malade déclaré guéris après cure complète dont les examens du crachat sont à nouveau (+) (culture ou ex-directe).
- Reprise évolutives : frottis (+)
 - Interruption prématurée du trt ≥ 2 mois
 - Après le 1er mois du trt

3/ Les cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative

- Nouveaux cas de TP à m- et culture +
- Nouveaux cas de TP à m- la culture n'étant pas faite, avec des images radiologiques évocatrices d'une TP évolutive (deux examens directs à 15j d'intervalle)
- Miliaries aiguës.
- Tbc extensive à plus d'un lobe, non cavitaire avec 3 m- chez un patient immunodéprimé : Diabète, Corticothérapie au long cours, Immunosuppresseur, VIH

4/ Les cas chroniques Échec de trt de 2ème ligne / Bk résistants à H,R / $< 1\%$ **B/ Tbc extra-pulmonaire (TEP).**

- Formes sévères : aiguës (méningo miliaries), Péricardite, Ostéo-articulaire, Urogénitale
- Formes simples : Pleurale, Ganglionnaire périphérique, Viscérales, Cutanée, Muqueuse

TB extrapulmonaires graves	TB extrapulmonaires moins graves
méningite	TB ganglionnaire
TB miliaire	épanchement pleural (unilatéral)
péricardite	TB osseuse (à l'exclusion du rachis)
péritonite	articulations périphériques
épanchement pleural bilatéral ou étendu	atteinte des surrénales
atteinte rachidienne	
TB intestinale	
TB uro-génitale	

Catégorie I

- nouveaux cas de TP à microscopie (+)
- nouveaux cas de TP à microscopie (-) et culture (+)
- nouveaux cas de TP à microscopie (-) et à culture non faite
- formes sévères de TEP (méningo-miliaire, péricardite, tbc ostéo-articulaire, génito-urinaire)

Catégorie III

- TEP simple (pleurale, gg périphérique, cutanée, muqueuse, viscérale)
- PIT sans atteinte pulmonaire visible à la radio

Catégorie II

- **Rechute** = tuberculose déjà traité par le régime de 1ère ligne déclaré guéris et qui présente à nouveau une tbc pulmonaire prouvée par 2 examens bactériologiques
- **Echec** = microscopie positive au 5ème et 6ème mois.
- **Reprise évolutive** = réapparition des BK dans l'expectoration chez un malade qui a prématurément interrompu son trt de 1ère ligne pendant 2 mois ou + après un mois de trt ou +.

Catégorie IV

- Cas chroniques (échec de la catégorie II)

TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

objectif :

- Sur le plan individuel : il guérit les malades atteints de tbc
- Sur le plan collectif : il empêche la transmission de la maladie dans les collectivités et la contamination de sujet sains.
- A ce titre la chimiothérapie anti-tuberculeuse représente la meilleure des mesures de prévention.
- La multiplication lente des BK (toutes les 20 heures), autorisant une prise unique quotidienne des anti-bacillaires mais impliquant un traitement prolongé (au moins 6 mois).

Médicaments de première intention

Médicament	Isoniazide (H)	Rifampicine (R)	Streptomycine (S)	Pyrazinamide (Z)	Etambutol (E)
Posologie (mg/Kg/j)	5	10	15	25	15
Voie Administration	Per os	Pe ros	IM	Per os	Per os
Présentation	Cc 100-300mg	Cp 150-300mg	Amp 0.5g 1g	Cp 400-500mg	Cp 100mg 400mg
Propriété	bactéricide	bactéricide	bactéricide	bactéricide	bactériostatique

Mdc de 2ème intention intention

Mdct	Ethionamide (Eth)	Kanamycine (K)	Ofloxacin (O)	Cyclosérine (C)
Posologie mg/Kg/j	15	15	10	15
Voie d'administration	Per os	IM	Per os	Per os
Présentation	Cp 250 mg	Amp 500mg, 1g	Cp 250 mg, 400mg	Cp 250 mg

Recommandations du Comité Médical National de la Lutte Contre la Tuberculose et des Maladies Respiratoires

Une association quadruple : RHZE

Rifampicine 150mg

Isoniazide 75mg

Pyrazinamide 400mg

Ethambutol 275mg

Une association triple : RHZ

Rifampicine 150mg

Isoniazide 75mg

Pyrazinamide 400mg

Une association double : RH

Rifampicine 150mg

Isoniazide 75mg

poids	Nbr de Cp
30 – 37 Kg	2 Cp
38 – 54 Kg	3 Cp
55 – 70 Kg	4 Cp
≥ 71 Kg	5 Cp

Poids des malades (Kg)	Phase initiale		Phase d'entretien	
	2 premiers mois	3 premiers mois	5 mois	
	Streptomycine 1 gr	RHZE 150/75/400/275	RH 150/75	E 400mg
30-37	0,50	2	2	1 et 1/2
38-54	0,75	3	3	2
55-70	1*	4	4	3
71 et plus	1*	5	5	3

***0.75gm-750 mg- chez les malades âgés de plus de 60ans**

Rifampicine

Activité : antituberculeux majeur bactéricide intracellulaire, extracellulaire et intracaséux.

Métabolisme : élimination biliaire 80 %.

Effets secondaires : Inducteur enzymatique. - Majore le risque d'hépatotoxicité de l'INH.

Colore en orange les urines. - Manifestations allergiques lors des prises discontinues.

Contre-indications : * Ictère franc.- Allergie à la Rifampicine.

* Chez la femme, se méfier d'une grossesse. Contre-indication d'une contraception

orale (induction enzymatique annulant l'effet contraceptif).

* Surveillance par la biologie hépato-cellulaire.

Isoniazide (INH)

[Hydrazide de l'acide IsoNicotinique]=INH

Activité : antituberculeux majeur actif sur les BK intra-cellulaires .

Métabolisme : hépatique avec élimination urinaire du métabolite inactif.

Effets secondaires : Hépatite cytolytique dose dépendante- Polynévrite – Epilepsie - Agitation psychiatrique.

Contre-indications : Insuffisance hépato-cellulaire.

Pvrazinamide

Activité : bactéricide intra-cellulaire strict.

Effets secondaires : Hépatotoxicité - Hyperuricémie. -Rash cutané - Troubles digestifs.

Contre-indications : Insuffisance rénale (Insuffisance hépato-cellulaire - Allergie – Allaitement) -
Surveillance rénale et hépatique.

Ethambutol (EMB)

Activité : antituberculeux bactériostatique intra- et extracellulaire.

Métabolisme : élimination urinaire à 80 %.

Effets secondaires : Névrite optique rétrobulbaire.

Contre-indications : Névrite optique rétrobulbaire - Insuffisance rénale confirmée.

Streptomycine

Activité : extra-cellulaire strict, limitant les indications à la seule période initiale du traitement.

Effets indésirables : Ototoxicité. - Néphrotoxicité.

Contre-indications : Insuffisance rénale même modérée - Atteinte auditive pré-existante.
Allergie à la streptomycine - Grossesse.

RÉGIMES THÉRAPEUTIQUES STANDARDISÉS

1) la phase initiale (intensive) :

- pour tuer rapidement les populations de BK en cours de reproduction et prévenir l'émergence d'une résistance
- les médicaments doivent être pris tous les jours.
- L'effet bactéricide entraîne une négativation rapide du frottis et l'atténuation des symptômes cliniques.

2) la phase d'entretien:

- Stériliser les populations moins actives qui se répliquent de façon intermittente.
- l'effet stérilisateur du traitement élimine les bacilles restants et prévient la rechute

La standardisation des régimes thérapeutiques obéit aux règles impératives de la chimiothérapie anti-tbc :

- Administration des mdct en association
- Doses optimales calculées en fonction du poids
- Ingestion des mdct oraux à jeun, ou plus de 02 heures après un petit déjeuner léger
- Régularité de la prise quotidienne des mdct qui doit être directement supervisée au moins durant la phase initiale

Régime de 1^{ère} ligne

- ◇ 2SRHZ / 4RH phase initiale pendant 2 mois puis phase secondaire pendant 4 mois.
 - Un autre régime + économique et d'administration simple et plus utilisé :
2RHZE / 4RH ou la S est remplacée par l'E
 - Ce régime s'applique aux malades de la catégorie I
 - nouveaux cas de TP microscopie (+)
 - nouveaux cas de TP microscopie (-) et culture (+)
 - formes sévères de TEP (méningo-miliaire, péricardite, tbc ostéo-articulaire, génito-urinaire)
- ◇ 2 RHZ / 4 RH : Ce régime s'applique aux malades de la catégorie III à savoir :
 - TEP simple (pleurale, gg périphérique, cutanée, muqueuse, viscérale)
 - PIT sans atteinte pulmonaire visible

Régime de 2^{ème} ligne

- 2 SRHZE / 1 RHZE / 5 RHE (trt de 08 mois)
- Ce régime s'applique aux malades de la catégorie II :
 - Rechute = tuberculose déjà traité par le régime de 1^{ère} ligne déclaré guéris et qui présente a nouveau une tbc pulmonaire prouvée par 2 examen bactériologiques
 - Echec = microscopie positive au 5^{ème} et 6^{ème} mois.
 - Reprise évolutive = réapparition des BK dans l'expectoration chez un malade qui a prématurément interrompu sont trt de 1^{ère} ligne pendant 2 mois ou + après un mois de trt ou +.

Régime de 3^{ème} ligne

- 3 EthOKZC / 18EthOZ : ce régime s'applique aux malades de catégorie IV (cas chroniques)

TRAITEMENT ADJUVANT

- corticothérapie : 0.5 mg/Kg (3-6 mois) dans les TEP pauci-bacillaire mais très inflammatoires (méningite, pleurésie, péritonite, PIT + atélectasie ou adénite)
- Ponction d'une adénite ou d'un abcès froid
- Ponction pleurale évacuatrice + kinésithérapie.
- Traitement chirurgical : Peut être associé dans certain cas de TEP (abcès froid, tbc ostéo-articulaire, urogénitale, ADP)

L'HOSPITALISATION

- ◊ N'est pas indispensable durant la phase initiale du trt, nécessaire en cas :
 - Atteinte grave de l'EG - Tbc grave, aigue - Complications (hémoptysie grande ou moyenne abondance)
 - Intolérance sévère ou toxicité médicamenteuse - Echec, rechute de tbc
 - Maladie associée pouvant influencer l'efficacité du trt - Malade résident trop loin d'une structure sanitaire
- ◊ l'hospitalisation peut ne pas être systématique
 - si le patient vit seul - présente des lésions peu étendues - BK (-) à l'examen direct
 - niveau intellectuel est suffisant pour comprendre la nécessité de précautions.

SITUATIONS PARTICULIÈRES

Grossesse/allaitement maternel

- ◊ L'administration de streptomycine pendant la grossesse est contre-indiquée en raison de ses effets sur le fœtus, qui englobent : une paralysie de la huitième paire crânienne - la surdité - effets tératogènes.
- ◊ Après l'accouchement : adapter la poso en fx du poids
- ◊ Il n'y a pas lieu de déconseiller aux femmes d'allaiter leur enfant car les concentrations infimes d'antituberculeux dans le lait maternel n'ont pas d'effet toxique sur le nouveau-né.

Insuffisance hépatique

- ◊ $H < 4 \text{ mg}$ / $R < 8 \text{ mg}$
- Surveillance des transaminases
- Si persistance de l'insuffisance HP ou cytolysé : enlever l' H avec : $R < 8 \text{ mg}$ / $E < 15 \text{ mg}$

Insuffisance rénale

- ◊ On ne prescrit pas : S, K, E
- ◊ Le seul régime administré est : 2RHZ/4RH

Mdct (mg/j)	Taux de créatinine sérique en mg/L		
	12 – 30	30 – 100	> 100
R	600	600	600
H	300	300	150
Z	1500	1000	750

Diabétique, immunodéprimé Aucun ajustement. Surveillance particulière des effets secondaires

Malades mentaux : Réduire la dose de l'H à 4 mg

SURVEILLANCE AU COURS DU TRAITEMENT :

- ◊ bilan pré-thérapeutique : la pesée du malade pour adapter la posologie.
 - Interrogatoire minutieux à la recherche de malade à risque.
 - Bilan rénal et hépatique.
- ◊ le contrôle de l'efficacité du traitement :
 - des examens bactériologiques sont obligatoirement réalisés à la fin de
 - 2^{ème} mois, 4^{ème} , 6^{ème} → régime de la 1^{ère} ligne
 - 3^{ème} mois, 5^{ème} , 8^{ème} → régime de la 2^{ème} ligne

EFFETS SECONDAIRES DU TRAITEMENT ANTI TBC

Effet II^{aire} mineurs:

On n'arrête pas le traitement

Ils sont transitoires et régressent :

Soit spontanément

Soit par un traitement symptomatique

Soit en diminuant les doses



Effet II^{aire} majeurs :

Ils sont rares mais imposent l'arrêt du traitement
nécessitant souvent l'hospitalisation



Mdct	effet secondaire
H	Euphorie, insomnie
R	Urines colorées, troubles digestifs
S	Striction de la face, nausée, vertige
Z	Arthralgie, anorexie
E	Nausée

Effet II ^{aire}	Mdct	CAT
Hypersensibilité généralisée	Tous	Arrêt du trt Identification du mdct responsable Désensibilisation éventuelle Reprise ou arrêt du trt en cause
Purpura	R	Arrêt définitif du trt
Anémie hémolytique	S	
Hépatite avec ictère	H Z R	Arrêt temporaire du trt Surveillance clinique et biologique Reprise éventuelle en ↓ les doses Arrêt définitif du trt
Surdité	S	Arrêt du trt
Troubles vestibulaires	H	
Polynévrites	E	
Epilepsie		
Névrite optique		
Anurie	R S	Arrêt total et définitif du trt