

TRAITEMENT ANTI-TUBERCULEUX

I-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.

II-LA CHIMIOETHERAPIE 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) : hautement bactéricide et stérilisant.
- La rifampicine (R) : hautement bactéricide et stérilisant.
- La streptomycine (S) : très active sur les bacilles extracellulaires qui se multiplient rapidement.
- Le pyrazinamide (Z) : très active sur les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement.
- L'éthambutol (E) : bactériostatique.

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

Médicaments essentiels	Abréviation	Posologie quotidienne (mg/kg)	Forme et dosage	Voie d'administration
Isoniazide	H	5 (4-6)	Cp 100 mg, 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. 1g	injectable

Aucun de ces médicaments, pris isolément, ne peut détruire tous les bacilles de la tuberculose active : c'est pourquoi ils sont toujours prescrits en association.

=>>association fixe.

-Les associations de médicaments antituberculeux essentiels (à prise orale quotidienne) pour l'adulte et pour l'enfant.

Association de médicaments (Abréviation)	Dosage par comprimé ADULTE	Dosage par comprimé ENFANT
Isoniazide + Rifampicine (HR)	75mg + 150mg	30mg + 60mg
Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide (HRZ)	75mg + 150mg + 400mg	30mg + 60mg + 150mg
Isoniazide + Rifampicine + Ethambutol (HRE)	75mg + 150mg + 275mg	≡
Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide + Ethambutol (HRZE)	75mg + 150mg + 400mg + 275mg	≡

2-Les médicaments de réserve :

Ces médicaments sont moins actifs et généralement plus toxiques que les médicaments essentiels. Les médicaments de réserve en Algérie sont au nombre de quatre.

Ils sont réservés au traitement des cas chroniques (cas de tuberculose à bacilles multirésistants, à l'isoniazide et la rifampicine au moins, ou présumés tels) et ne sont prescrits et délivrés que sous le contrôle de pneumo-phtisiologues hospitalo-universitaires.

Ils ne peuvent donc pas être commandés dans les hôpitaux des secteurs sanitaires.

Les médicaments antituberculeux de réserve utilisés en Algérie

Médicaments de réserve	Abréviation	Posologie quotidienne mg/kg	Forme, dosages	Voie d'administration
Ethionamide	ET	15 (10-20)	Cp 250 mg	orale
Ofloxacine	O	10 (8-12)	Cp 200mg	orale
Kanamycine	K	15 (12-18)	Amp1g	injectable
Cyclosérine	C	15 (10-15)	Cp 250 mg	orale

III-REGIMES THERAPEUTIQUES :

Les régimes de chimiothérapie ont été standardisés dans le but :

- d'uniformiser le traitement de la tuberculose en fonction de la gravité et de la localisation de la maladie.
- d'éviter les traitements « anarchiques » générateurs de résistance bactérienne.
- de faciliter les prévisions de la consommation médicamenteuse par les personnels de santé concernés, et la gestion des stocks.

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

- administration des médicaments en association.
- doses optimales calculées en fonction du poids des malades.

- ingestion des médicaments oraux à jeun, ou deux heures après un petit déjeuner léger.
- régularité de la prise quotidienne des médicaments qui doit être directement supervisée par une tierce personne, au moins durant la phase initiale du traitement.

1- Les régimes standardisés de première ligne : catégorie I et III : durée 6mois :sont au nombre de deux qui ne diffèrent que par le nombre de médicaments associés Durant la phase initiale.

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

Le régime 2 EHRZ / 4 HR : catégorie I : durée 6mois.

Le régime 2 HRZ / 4 HR : catégorie III : durée6mois.

2-Le régime standardisé de deuxième ligne : catégorie II : durée 8mois.

2SHRZE/1HRZE/5HRE.

3-Le régime de troisième ligne : catégorie IV : durée21mois.3EOKPC /18EOP :

Les catégories de traitement et les régimes de chimiothérapie correspondants :

Catégorie de Régimes de chimiothérapie traitement	Groupes de malades	Régimes de chimiothérapie Phase initiale	Régimes de chimiothérapie Phase d'entretien
I	<ul style="list-style-type: none"> - Nouveaux cas de TP à frottis positif - Nouveaux cas de TP à culture positive seulement - Nouveaux cas de TP à frottis négatif mais à lésions parenchymateuses évolutives (non cavitaires) - Primo infection avec opacité pulmonaire - Formes sévères de TP et de TEP 	2 HRZE	4 HR
II	<ul style="list-style-type: none"> Cas de TP déjà traités par un primo traitement . Rechute . Reprise évolutive après interruption prématurée 	2 SHRZE/ 1 HRZE	5 HRE
III	<ul style="list-style-type: none"> Primo infection symptomatique sans opacité pulmonaire Formes communes de TEP (Adénopathies périphériques, Pleurésies, ascite, tuberculose osseuse) pulmonaire 	2HRZ	
VI	<ul style="list-style-type: none"> Cas chroniques (après échec ou rechute du traitement de la catégorie II). . Cas de TP à bacilles multirésistants 	Régimes standardisés ou individualisés de 3ème ligne	

VI-LA MISE EN OEUVRE DU TRAITEMENT :

En dehors des indications d'hospitalisation le traitement anti tuberculeux, est administré en ambulatoire.

*** Faire un bilan clinique avant traitement**

Ce bilan a surtout pour but de prévenir les phénomènes d'intolérance ou d'interférence des médicaments. II comporte :

- la pesée du malade en vue d'adapter strictement la posologie des médicaments à son poids.
- la recherche de sucre et de protéines dans les urines.
- un interrogatoire méthodique permettant d'identifier les « malades à risque » (malades ayant des antécédents allergiques, neuropsychiques, hépatiques ou rénaux ou suspects d'être co-infectés par le VIH), ainsi que les malades traités par d'autres médicaments (contraceptifs, hypoglycémiant oraux, anticoagulants, digitaliques, anti rétroviraux), susceptibles d'avoir leurs métabolismes modifiés par le traitement antituberculeux.

Le bilan biologique des fonctions hépatiques ou rénales sera réservé aux « malades à risque », identifiés par l'interrogatoire, l'examen physique et l'examen chimique des urines. Les mesures à prendre dans ces cas sont indiquées dans le paragraphe consacré aux situations particulières.

Traitement des nouveaux cas de tuberculose :

(nombre de comprimés à prescrire pour prise orale quotidienne)

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

Traitement des cas de tuberculose pulmonaire déjà traités

Catégorie II (nombre de comprimés à prescrire et quantité de streptomycine à injecter)

Poids des malades (kg)	Phase initiale 3 premiers mois	Phase initiale 3 premiers mois	Phase d'entretien	Phase d'entretien
	2 mois	3 mois	5 mois	5 mois
	Streptomycine 1 g	RHZE 150/75/400/275	RH 150/75 mg	E 400 mg

		mg		
30 - 39	0,50	2	2	1 et $\frac{1}{2}$
40-54	0,75	3	3	2
55 - 70	1	4	4	3
71 et plus	1	5	5	3

Les indications de l'hospitalisation des malades tuberculeux :

- **Diagnostic** de la tuberculose pulmonaire par tubage gastrique (pour les malades qui ne peuvent pas cracher) et de certaines localisations extra-pulmonaires nécessitant une biopsie (plèvre, péritoine, os et articulation, foie) ou des explorations particulières (ponction lombaire, laparoscopie, coelioscopie)
- **Complications de la tuberculose** : cachexie, tuberculose aiguë, mal de Pott avec paraplégie, coxalgie, hémoptysie de grande abondance, pyo-pneumothorax, pleurésie abondante...
- **Complications du traitement antituberculeux** : érythrodermie, ictère, chute de l'acuité auditive ou visuelle.
- **Co-morbidité** (à prendre en charge conjointement avec un autre spécialiste) : diabète sucré, insuffisance rénale ou hépatique, psychopathie, toxicomanie, co-infection VIH.
- **Cas chroniques et cas de TP à bacilles multi-résistants**, à isoler dans le service spécialisé d'un CHU au début du traitement.

- Le suivi du traitement :

- **Contrôler la prise régulière des médicaments**

- Durant la phase initiale du traitement

Pour tous les cas à microscopie positive (Catégorie I et II), une supervision directe de la prise des médicaments doit être assurée *quotidiennement* (ou 5 jours sur 7) à l'hôpital, à l'USB, ou à domicile (par un membre de la famille ou la personne désignée par le malade, contrôlée par un agent de santé), et ce, jusqu'à la fin de la phase initiale du traitement. Pour tous les autres cas, le même mode de supervision doit être assuré lorsque c'est possible. Dans le cas contraire, un contrôle indirect peut être assuré en organisant à jour fixe, la délivrance *hebdomadaire* des médicaments, dont la prise est contrôlée le jour de la délivrance et auto administrée durant les six autres jours.

- Durant la phase d'entretien

La supervision de la prise des médicaments est indirecte, le traitement étant le plus souvent auto-administré.

□ Ce contrôle peut être alors assuré indirectement, au moment de la délivrance au malade de la provision des médicaments, qui aura lieu toutes les 2 ou 4 semaines selon l'éloignement du domicile du malade

Les échéances de control bactériologique du traitement

	Régime de première ligne	Régime de deuxième ligne
Fin de la phase initiale	Fin du 2 ^{ème} mois	Fin du 3 ^{ème} mois
Détection précoce du risque d'échec	Durant le 5 ^{ème} mois	Durant le 5 ^{ème} mois
Fin de la phase d'entretien	Au cours du 6 ^{ème} mois	Au cours du 8 ^{ème} mois

En cas de tuberculose extra-pulmonaire, l'efficacité du traitement s'apprécie le plus souvent d'après l'évolution clinique et/ou radiologique

V- EFFETS SECONDAIRES DE LA CHIMIOThERAPIE ET INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES

La détection des phénomènes d'intolérance

La détection des éventuels effets indésirables du traitement est assurée par le personnel chargé du traitement à chaque rendez-vous ou à chaque plainte du malade. Outre un interrogatoire, cette détection doit comporter une pesée et un examen clinique du malade. La description de ces effets secondaires et des mesures à prendre sont indiquées en détail plus loin

- **Les effets secondaires mineurs** ne nécessitent pas l'arrêt du traitement car ils régressent en général, soit spontanément, soit après un traitement symptomatique. Le personnel doit cependant leur accorder une grande importance. Car ils sont souvent la cause de l'interruption spontanée du traitement par le malade et peuvent annoncer un effet secondaire majeur.

- **Les effets secondaires majeurs** imposent l'arrêt immédiat du traitement et l'avis du médecin pneumo-physiologue de l'UCTMR du secteur ou de l'hôpital de wilaya.

- **Les effets secondaires indésirables des médicaments de première**

Intention :

La chimiothérapie de la tuberculose est susceptible de provoquer un certain nombre d'effets secondaires qui surviennent en général au cours de la phase initiale du traitement.

Ces effets secondaires sont le plus souvent mineurs, mais dans 1 à 3% des cas, des effets secondaires majeurs peuvent apparaître, imposant l'arrêt temporaire ou définitif du traitement ou du médicament incriminé.

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

• **Les effets secondaires majeurs chez l'adulte :**

Les effets secondaires majeurs sont rares.

Ils imposent toutefois nécessairement l'arrêt du traitement et le plus souvent, l'hospitalisation, après l'avis d'un pneumo-phtisiologue.

Effets secondaires	Medicaments responsables	Mesures a prendre
Hypersensibilité généralisée	Tous	Arrêt du traitement - Identification du médicament responsable - Désensibilisation éventuelle, Reprise ou arrêt définitif du médicament responsable
Purpura Anémie hémolytique	Rifampicine Streptomycine	Arrêt définitif du traitement
Hépatite avec ictère	Isoniazide Pyrazinamide Rifampicine	Arrêt temporaire du traitement - Surveillance clinique et biologique - Reprise éventuelle du traitement en diminuant les doses ou - arrêt définitif du traitement
Surdité Trouble vestibulaire	Streptomycine	Arrêt total et définitif du médicament responsable
Epilepsie	Isoniazide	Contrôle de la posologie des médicaments
<i>Névrite optique</i>	<i>Ethambutol</i>	<i>Arrêt total et définitif du médicament</i>
Anurie	Rifampicine Streptomycine	Arrêt total et définitif des deux médicaments

IV- LES MESURES SPECIALES :

1- le traitement de la tuberculose de l'enfant :

	Phase initiale (2 mois)	Phase initiale (2 mois)	Phase initiale (2 mois)	Phase d'entretien (4 mois)
Poids de l'enfant en (Kg)	RHZ cp pédiatrique 60/30/150	S amp. 1 gr	E cp 400 mg	RH cp pédiatrique 60/30
7	1	0.15		1
8-9	1 + $\frac{1}{2}$	0.20		1 + $\frac{1}{2}$
10-14	2	0.20		2
15-19	3	0.25	1	3
20-24	4	0.33	1	4
25-29	5	0.50	1 + $\frac{1}{2}$	5

2-adaptations de la chimiothérapie dans des situations particulières :

- Selon la co-morbidité

a. Malades présentant une insuffisance hépatique

Pour les malades qui présentent une insuffisance hépatique prouvée biologiquement ou pour ceux qui ont eu un ictère régressif dans les premières semaines du traitement, 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 ou de réapparition des signes d'insuffisance hépatocellulaire ou de cytolyse, 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/ mg/kg, et le cas échéant le pyrazinamide, à la dose normale.

b. Malades présentant une insuffisance rénale chronique

Chez les malades qui sont atteints d'insuffisance rénale chronique patente, avec une créatininémie supérieure à 12 mg/litre chez la femme et 15 mg/l chez l'homme, on adoptera la posologie des médicaments antituberculeux dont l'élimination est rénale. On ne prescrira ni la streptomycine, ni la kanamycine, ni l'éthambutol. Le seul régime à administrer est le régime 2RHZ/4RH

Médicament	Taux créatinine sérique en mg / litre	Taux créatinine sérique en mg / litre	Taux créatinine sérique en mg / litre
	12-30	30-100	>100
Rifampicine (mg/jour)	600	600	600
Isoniazide (mg/jour)	300	300	300
Pyrazinamide (mg/jour)	1500	1000	750

3-Méthode clinique d'identification d'un médicament responsable d'une réaction d'hypersensibilité généralisée :

Médicament suspecté	Jour 1	Jour 2 et 3	Jour 4 et suivants
Isoniazide	50 mg	150 mg	300 mg
Rifampicine	75mg	150mg	300mg
Streptomycine	0.125mg	0.25mg	0.5mg
Pyrazinamide	250mg	500mg	1g
Ethambutol	100mg	200mg	400mg



Université d'Oran
Faculté de Médecine

Tous droits réservés. Ce fichier peut être diffusé librement à condition que ce soit gratuitement et qu'il n'y soit apporté aucune modification.

Auteur : Dr LAKEHAL

Numérisation:Khalil BELHAZADJI, Zino BELAIB le 21 septembre 2014