La tuberculose d'après K. Toman

Dépistage, chimiothérapie et surveillance – questions et réponses

DEUXIEME EDITION

Edité par

T. Frieden

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
GENEVE
2004

08-1330F-P1-HTM.doc

Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS

La tuberculose d'après K. Toman
Dépistage, chimiothérapie et surveillance : questions et réponses/édité par T. Frieden – 2e édition

1. Tuberculose pulmonaire – diagnostic 2. Tuberculose pulmonaire – chimiothérapie
3. Tuberculose, multirésistante 4. Agents antituberculeux – pharmacologie I. Toman, Kurt.
II. Frieden, Thomas R. III. Titre : Dépistage, chimiothérapie et surveillance de la tuberculose.

ISBN 92 4 154603 4 (classification NLM : WF 360) WHO/HTM/TB/2004.334

© Organisation mondiale de la Santé 2004

Tous droits réservés.

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé ne garantit ni la complétude, ni l'exactitude des informations contenues dans cette publication et ne saurait être tenue responsable de tout préjudice subi à la suite de son utilisation.

Les points de vue exprimés dans la présente publication n'engagent que l'éditeur et les auteurs.

Pour plus d'informations, s'adresser au centre d'information du CDS, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ; télécopie : (+ 41) 22 791 4285 ; courriel : cdsdocs@who.int.

Conception graphique : Minimum graphics
Composé à Hong Kong
Imprimé en Chine

Table des matières

[1]

Sera générée lors du layout

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition précédente par K. Toman.

Préface de la première édition

L'une des fonctions fondamentales de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est de diffuser à tous les pays des connaissances scientifiques directement applicables à la résolution de leurs problèmes de santé. Une vaste quantité de connaissances et d'expériences a été accumulée en matière de lutte contre la tuberculose. Grâce à des études soutenues par l'OMS, on a pu mettre au point des méthodes simplifiées et, dans une large mesure, standardisées, utilisables partout, même dans les zones les plus reculées des pays en développement. Le concept de « programme national de lutte antituberculeuse » a été formulé par l'OMS pour permettre la mise en application de cette nouvelle technologie. La politique de l'OMS en matière de lutte contre la tuberculose, condensée principalement dans les rapports du Comité OMS d'experts de la Tuberculose, a suscité de nombreuses questions et demandes d'informations complémentaires. Aussi, pense-t-on depuis longtemps qu'un commentaire détaillé des connaissances scientifiques et de l'expérience pratique à la base de la politique antituberculeuse de l'OMS serait un élément précieux de la coopération technique entre l'OMS et les Etats Membres. Ce livre, présenté sous forme de « questions et réponses », est un premier pas dans cette direction. J'espère qu'on le trouvera entre les mains de tous ceux qui participent à la lutte antituberculeuse, à des positions clés, à savoir les organisateurs et les administrateurs responsables des programmes nationaux, comme des personnes qui, sur le terrain, sont confrontées aux problèmes quotidiens de la lutte contre la tuberculose dans la communauté. Ce livre est également écrit à l'intention de ceux qui enseignent les divers aspects de la lutte antituberculeuse dans les facultés de médecine, les écoles de santé publique, les écoles d'infirmières et les établissements analogues.

H. Mahler
Directeur général
Genève, 1979

Préface de la deuxième édition

Pendant plus de deux décennies, le livre de Kurt Toman, *Dépistage, chimiothérapie et surveillance de la tuberculose : questions et réponses*, a fait autorité comme base rationnelle du diagnostic et du traitement de la tuberculose. Peu d'ouvrages scientifiques restent utiles aussi longtemps, tout particulièrement en cette ère de développement rapide des connaissances. Ce livre a été réimprimé un grand nombre de fois par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en anglais, en espagnol et en arabe, et traduit et imprimé par l'Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires en français et en portugais.

Malheureusement, malgré la disponibilité depuis plus de trois décennies de moyens diagnostiques peu onéreux et précis et de traitements curatifs à près de 100 %, la tuberculose reste l'une des principales causes infectieuses de mortalité dans le monde, tuant près de 2 millions de personnes par an. Cette maladie est responsable de plus d'un décès évitable sur quatre chez l'adulte dans les pays en développement. L'épidémie de VIH aggrave encore cette situation. Nombre de pays d'Afrique ont subi une augmentation d'un facteur deux à quatre de l'incidence de la tuberculose depuis l'émergence du VIH.

Au cours de la dernière décennie, en consultation avec ses partenaires et les pays Membres, l'OMS a affiné et promu la stratégie de lutte contre la tuberculose dénommée DOTS. Cette stratégie garantit un diagnostic exact, une guérison fiable et une surveillance systématique, ainsi que l'appui politique et administratif nécessaire pour une lutte antituberculeuse efficace. Cependant, les bases de la stratégie DOTS sont parfois remises en cause. Elle n'est pas un dogme, mais un cadre reposant sur des recherches fondamentales, cliniques et épidémiologiques de grande ampleur, ce cadre continuant d'évoluer à mesure que l'on dispose de nouvelles données. A cet égard, cette seconde édition de l'ouvrage de Toman sur la tuberculose arrive à un moment particulièrement opportun. Dans l'ensemble du monde, les pays ont entrepris de passer rapidement à l'échelle supérieure dans la mise en oeuvre de la stratégie DOTS, et les directeurs de programme, les médecins, les professeurs des établissements d'enseignement médical et autres personnes intéressées ont souvent des questions sur la base et les fondements des stratégies et pratiques DOTS.

Il faut admettre que la remarquable pertinence de cet ouvrage scientifique, écrit il y a 24 ans, ne témoigne pas seulement de la prescience du Dr Toman, mais constitue également un triste témoignage de la lenteur des progrès en matière de lutte antituberculeuse sur les deux dernières décennies. Au cours des années récentes, la tuberculose a suscité un regain d'intérêt. Il faudrait que notre compréhension de la maladie et notre capacité à la diagnostiquer et à la guérir ainsi que la mise en oeuvre de stratégies de lutte antituberculeuse efficaces s'améliorent suffisamment pour qu'un temps bien moins long s'écoule avant que l'édition suivante ne devienne nécessaire !

J'espère que cet ouvrage, d'une valeur inestimable, aidera tous ceux qui se battent en première ligne contre la tuberculose, y compris les directeurs de programme, les décideurs politiques, les médecins, le personnel infirmier, les professeurs des établissements d'enseignement médical et les membres de la société civile, qui oeuvrent ensemble à stopper cette maladie.

LEE Jong-wook
Directeur général
Genève, 2004

Introduction

L'une des parties de la première édition du livre de K. Toman, *Dépistage, chimiothérapie et surveillance de la tuberculose : questions et réponses*, s'intitule « Quels sont les faits qui ont marqué l'histoire de la chimiothérapie de la tuberculose ? ». On pourrait à juste titre compter le texte de Toman parmi ces faits marquants. Peu de temps après la publication de la première édition en 1979, K. Styblo et l'Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires (UICTMR) ont mis au point un modèle incluant tous les volets essentiels de la lutte antituberculeuse et l'ont appliqué dans plusieurs pays d'Afrique et des Amériques. Ce modèle, ultérieurement affiné par l'Organisation mondiale de la Santé, est aujourd'hui connu sous le nom de stratégie DOTS : la stratégie internationalement recommandée pour lutter efficacement contre la tuberculose. Cette stratégie repose sur les données provenant des études et sur l'expérience acquise dans plus de 100 pays.

Cette nouvelle édition présente une fois encore la base factuelle des démarches de diagnostic, de traitement et de surveillance sous une forme exhaustive et compréhensible, mais elle englobe maintenant aussi la prévention et la lutte antituberculeuse. Les informations qu'elle contient sont destinées à toutes les personnes participant au diagnostic, au traitement et à la prévention de la tuberculose, ainsi qu'à la lutte contre cette maladie – spécialistes cliniques comme praticiens de santé publique.

L'idée de base de Toman était de regrouper dans un seul document les bases scientifiques des recommandations OMS/UICTMR sur le dépistage et le traitement de la tuberculose. Une grande partie de ce que Toman a écrit 24 ans auparavant reste pertinent aujourd'hui ; c'est pourquoi certains chapitres n'ont pas besoin d'être actualisés. L'utilisation par Toman de données claires et convaincantes, d'explications transparentes et d'une démarche intelligente a fait de ce livre une référence pour toute une génération d'experts de la tuberculose et pour de nombreux médecins généralistes, notamment dans les pays en développement. Sa description de l'efficacité d'un traitement bien conçu et respectueux des patients est aussi pertinente aujourd'hui qu'au moment où il l'avait rédigée. Le plaidoyer raisonné et passionné en faveur de l'importance des essais cliniques contrôlés et du respect des principes scientifiques et éthiques les plus exigeants dans la réalisation de ces essais pourrait avoir été écrit hier. L'analyse systématique par Toman de la pharmacorésistance ainsi que du rôle et des difficultés du traitement par des médicaments de deuxième intention est hautement pertinente dans le contexte des vives discussions actuelles sur la place que devrait tenir le traitement des tuberculoses multirésistantes. Enfin, bien sûr, toute la partie consacrée au dépistage est une explication classique et brillante du rôle clé de la recherche des bacilles acido-alcoolorésistants (BAAR) sur les frottis d'expectorations, des fonctions et des limites de la radiographie thoracique et de la culture d'expectorations, et de l'importance du dépistage des individus tuberculeux par le système général de santé.

Cette seconde édition de l'ouvrage de Toman sur la tuberculose s'est efforcée de préserver la simplicité et la clarté dans la démarche de la première version et l'apport systématique d'un complément d'information scientifique avec les réponses fournies. La partie sur le dépistage a été actualisée et des parties consacrées au virus de l'immunodéficience humaine, au test tuberculinique et à des moyens diagnostiques plus récents ont été ajoutées. La nouvelle édition contient aussi des parties sur les stratégies de dépistage appropriées. La partie consacrée au traitement a, par nécessité, été mise à jour avec des informations sur les traitements de courte durée, qui n'avaient pas encore été introduits lorsque le texte original a été publié. Des informations actualisées sur les défenses de l'hôte, la pharmacorésistance, les posologies médicamenteuses, la tuberculose extrapulmonaire, l'observance du traitement et la surveillance directe de ce dernier ont été introduites. D'autres parties relatives à la base, au rôle et aux limites du traitement des infections tuberculeuses ainsi qu'une partie sur l'efficacité des programmes de surveillance reposant pour une grande part sur l'expérience acquise dans la mise en oeuvre de la stratégie DOTS dans divers pays ont aussi été intégrées à l'ouvrage. Le

système d'enregistrement et de notification établi par Styblo est simple, solide et efficace ; il sert de base pour s'acquitter des obligations comptables et surveiller les programmes.

On notera enfin ce dernier point, tiré de l'introduction de la première édition : « Les informations données sur tel ou tel sujet sont loin d'être complètes. L'objectif recherché est non pas de présenter la totalité des informations, mais de faire une sélection raisonnée. Parmi les nombreuses questions posées, j'ai choisi celles qui reviennent plus fréquemment et qui semblent les plus pertinentes ».

Remerciements pour la première édition

J'ai une dette de reconnaissance envers tous ceux qui, directement ou indirectement, ont rendu possible la rédaction de ce livre.

Je dois beaucoup au Dr H. Mahler qui, il y a 10 ans, a eu l'idée d'un manuel technique de référence sur la lutte antituberculeuse, destiné essentiellement aux personnels de santé non spécialisés des pays en développement.

Ma reconnaissance va à l'Union internationale contre la Tuberculose (UICT). A maintes reprises, son ancien Directeur, le Dr John Holm et son successeur le Dr D. R. Thomson ont effectué les premières démarches qui devaient conduire à la réalisation de ce livre et ont contribué à son édition technique. Le Directeur actuel de l'UICT, le Professeur V. Farga, a fait d'utiles suggestions. Le Dr Annik Rouillon, dans le cadre de ses multiples responsabilités, a apporté sa coopération inconditionnelle et chaleureuse. J'ai eu des discussions stimulantes, franches et fructueuses avec le Professeur G. Canetti, maintenant décédé, qui présidait les commissions techniques de l'UICT, avec son successeur, le Dr J. R. Bignall, et avec l'actuel Président des commissions et Directeur de l'Unité de Recherche sur la Surveillance de la Tuberculose, le Dr K. Styblo. Grâce au vif intérêt apporté par le Dr J. Meijer et à l'initiative du Dr H. A. van Geuns, la Fondation Sonnevanck aux Pays-Bas a pris généreusement à sa charge une partie des dépenses. Le Dr K. L. Hitze, responsable de Tuberculose et maladies respiratoires à l'Organisation mondiale de la Santé a apporté aides, conseils et encouragements.

Je dois remercier pour leur intérêt et leurs critiques, et aussi pour m'avoir autorisé à faire grand usage de leurs travaux dans une discipline où ils ont été les pionniers, le Dr Wallace Fox, Directeur de l'Unité de Recherche sur la Tuberculose et les Maladies pulmonaires du British Medical Research Council, et le Professeur D. A. Mitchison, de l'Ecole postuniversitaire de Médecine de Hammersmith, Londres, qui ont été les promoteurs des changements fondamentaux intervenus dans le traitement de la tuberculose.

Je dois adresser mes remerciements à ceux avec qui j'ai travaillé et à mes étudiants des pays en développement : médecins et autres membres des professions de santé, travailleurs auxiliaires, éducateurs, de responsables communautaires, décidés à libérer leurs semblables d'une souffrance inutile. Ils m'ont fait prendre conscience du fait qu'on ne peut se débarrasser de la tuberculose et de beaucoup de problèmes de santé que lorsqu'on a compris leur interdépendance avec des facteurs culturels, sociaux et économiques.

J'exprime ma reconnaissance à mon épouse. Sans son aide et sa patience, ce livre n'aurait pu être écrit.

K. Toman
1979

Remerciements pour la deuxième édition

Cet ouvrage remarquable reste très proche de la première édition. Kurt Toman avait conçu et créé un livre qui ne pouvait être considéré que comme un chef-d'oeuvre. Rédigé à la fin des années 1970, ce premier ouvrage traitait globalement de toutes les questions importantes concernant le diagnostic, le traitement et l'endiguement de la tuberculose. Il résumait l'état à cette époque des connaissances sur la tuberculose – et le faisait avec une clarté et une concision admirables. C'est pourquoi c'est de loin à K. Toman que la présente édition doit le plus et ce livre reste beaucoup le sien.

L'ère des ouvrages de référence n'ayant qu'un seul auteur est révolue et cette nouvelle édition du *Dépistage et de la chimiothérapie de la tuberculose* a nécessité des apports et l'assistance de nombreux individus. On peut considérer comme un remarquable témoignage de l'estime et de l'affection éprouvées pour cet ouvrage par les experts de la tuberculose du monde entier le fait que toutes les personnes auxquelles il a été demandé d'écrire ou de réviser une partie aient accepté avec empressement.

Le Dr Fabio Luelmo a fourni l'élan initial à cette édition révisée, a aidé à conceptualiser son schéma directeur, a contribué à un grand nombre des parties nouvelles et révisées et a examiné soigneusement l'ensemble du manuscrit. D'autres collègues de l'OMS à Genève, dont le Dr Mario Raviglione, le Dr Ian Smith et le Dr Marcos Espinal, ont fourni des apports intéressant l'ensemble de l'ouvrage et ont contribué à de nombreuses parties. Le Dr Anthony Harries et le Dr Hans Rieder ont donné généreusement de leur temps et apporté des compétences essentielles pour la rédaction et la révision d'un grand nombre de parties. Ils ont également, avec le Dr Martien Borgdorff, révisé la totalité du manuscrit. De nombreux collaborateurs des United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont contribué aux parties nouvelles et révisées. Nous avons eu la chance de bénéficier de l'assistance et de la participation expertes des personnels du Centre de Recherche sur la Tuberculose de Chennai, en Inde. D'autres auteurs et réviseurs encore sont mentionnés dans la table des matières et la liste des contributeurs ; leurs efforts ont été grandement appréciés. Tous ont oeuvré avec bonne grâce à la tenue d'un calendrier de publication serré. Les références antérieures à 1965 ont été obtenues avec l'aide des CDC d'Atlanta, Géorgie (Etats-Unis d'Amérique) ; de la bibliothèque médicale de l'Université Chulalongkorn de Bangkok, en Thaïlande, du Centre de Recherche sur la Tuberculose de Chennai, de l'Institut national de Recherche sur la Tuberculose de Bangalore et de la Tuberculosis Association of India, New Delhi, en Inde. Byword Editorial Consultants a assuré la coordination globale du projet et le soutien rédactionnel.

En 1979, année de publication de la première édition, le Dr Karel Styblo et ses collègues de l'Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies pulmonaires et de l'Association royale néerlandaise contre la Tuberculose ont commencé à mettre en oeuvre la stratégie maintenant appelée DOTS. Les aspects remarquables de cette stratégie sont la grande robustesse de son système de surveillance et l'adaptabilité de son module de prise en charge DOTS, qui a permis l'application à grande échelle des stratégies efficaces de diagnostic, de traitement et de surveillance, décrites dans ce livre.

L'éditeur a bénéficié grandement des nombreuses heures de discussion avec les acteurs de la lutte contre la tuberculose en Inde et à travers l'Asie du Sud-Est, dont l'intérêt enthousiaste et les points de vue critiques l'ont aidé à identifier les questions clés à traiter ou à retraiter.

Un grand nombre d'individus ont contribué de multiples façons à cet ouvrage, la responsabilité des erreurs incombant cependant à l'éditeur.

Thomas R. Frieden
New Delhi
Inde
2003

Contributeurs

Rani Balasubramanian, MD, Bureau du Directeur général, Directeur adjoint, Centre de Recherche sur la Tuberculose, Chennai, Inde

Naomi Bock, MD, MS, Medical Officer Research and Evaluation Branch, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique (nbock@cdc.gov)

Kathy DeRiemer, PhD chargée de cours, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University Medical Center, Stanford, CA, Etats-Unis d'Amérique (kathy@molepi.stanford.edu)

Marcos Espinal, MD, DrPH, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse (espinalm@who.int)

Thomas R. Frieden, MD, MPH, médecin, Département Halte à la tuberculose, OMS Bureau régional de l'Asie du Sud-Est, Organisation mondiale de la Santé, New Delhi, Inde (trieden@health.nyc.gov)

Anthony D. Harries, OBE, MD, FRCP, conseiller technique, Programme national de lutte antituberculeuse du Malawi, Lilongwe, Malawi (adharriesmalawi.net)

Michael F. Iademarco, MD, MPH, Directeur adjoint pour les sciences, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, TB, and STD Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique (miademarco@cdc.gov)

Ram Koppaka, MD, PhD, médecin, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique (vcr4@cdc.gov)

Kayla F. Laserson, ScD, épidémiologiste, International Activity Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique (klaserson@cdc.gov)

Fabio Luelmo, MD, MPH, consultant, programmes de lutte antituberculeuse, Genève, Suisse (luelmof@xs4all.nl)

Dermot Maher, MB BCh FRCP, médecin, Département Halte à la tuberculose, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse (maherd@who.int)

Dick Menzies, MD, MSc, Directeur de l'Unité Tuberculose, Institut thoracique de Montréal, Université McGill, Montréal, PQ, Canada (dick.menzies@mcgill.ca)

Ariel Pablos-Mendez, MD, MPH, Directeur associé, Health Equity, Fondation Rockefeller, New York, NY, Etats-Unis d'Amérique (APablos-Mendez@rockfound.org)

Rajeswari Ramachandran, MD, DH, PhD, Directeur adjoint, Centre de Recherche sur la Tuberculose, Chennai, Inde

Mario Raviglione, MD, coordonnateur, Stratégies et opérations de lutte antituberculeuse, Département Halte à la tuberculose, Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse (raviglionem@who.int)

Fathima Rehman, BSc, chercheur confirmé, Centre de Recherche sur la Tuberculose, Chennai, Inde

M. Reichler, MD, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control & Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique (mrr3@cdc.gov)

Hans L. Rieder, MD, MPH, Division de la Tuberculose, Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires, Paris, France (TBRieder@tbrieder.org)

T. Santha, MBBS DTCD, Directeur adjoint (grade supérieur), Centre de Recherche sur la Tuberculose, Chennai, Inde

John A. Sbarbaro, MD, MPH, FCCP, Professeur de médecine et de médecine préventive, School of Medicine, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO, Etats-Unis d'Amérique (John.Sbarbaro@UPIColo.org)
Patricia M. Simone, MD, chef du bureau du soutien à la prévention, Bureau du Directeur, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique (psimone@cdc.gov)
Peter M. Small, MD, maître de conférences, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine Stanford, CA, 94305, Etats-Unis d'Amérique (peter@molepi.stanford.edu)
Ian Smith, MD, Département Halte à la tuberculose, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse (smithi@who.int)
Elizabeth A. Talbot, MD, Director TB/HIV Research, The BOTUSA Project, International Activity, Division of TB Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Department of State Washington DC, Etats-Unis d'Amérique (edt7@cdc.gov)
Zachary Taylor, MD, MS, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique (Zxt0@cdc.gov)
Armand Van Deun, MD, Unité de mycobactériologie, Institut de médecine tropicale, Anvers, Belgique (armand.vandeun@ping.be)
Andrew A. Vernon, MD, MHS, épidémiologiste médical chargé de la supervision, Research and Evaluation Branch, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique (avernon@cdc.gov)
Margarita Elsa Villarino, MD, MPH, chef de la section, Diagnostic and Therapeutics Studies, Research and Evaluation Branch, Division of Tuberculosis Elimination National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique (mev1@cdc.gov)
Charles D. Wells, MD, Directeur associé pour les activités internationales, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control & Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique (mev1@cdc.gov)

Le Département Halte à la tuberculose de l'OMS remercie l'éditeur, le Dr T. Frieden, pour son travail essentiel et le Dr M. Borgdorff, le Dr D. A. Enarson, le Dr P. Hopewell, le Dr A. Seita et le Dr A. van Deun pour leurs observations précieuses concernant la version finale, ainsi que le Dr F. Luelmo pour son assistance globale.

Dépistage

1. Quel est le rôle du dépistage dans la lutte contre la tuberculose ?[1]

F. Luelmo[2]

La détection des cas les plus infectieux de tuberculose – les cas pulmonaires frottis positifs –, par dépistage des patients se présentant dans les établissements de soins, est une composante essentielle de la lutte contre la tuberculose. Son objectif est d'identifier les sources d'infection dans la collectivité, c'est-à-dire de trouver les sujets qui excrètent un grand nombre de bacilles tuberculeux. Le traitement de ces patients infectieux les rend rapidement non contagieux, interrompant ainsi la chaîne de transmission. L'un des bénéfices secondaires du dépistage est de minimiser le délai de mise en route du traitement, d'où une plus grande probabilité de guérison (*1*). Lorsque les cas dépistés ne peuvent être traités efficacement – en raison du manque de médicaments, d'organisation ou d'accès aux services de traitement pour les malades –, le dépistage n'a que peu d'intérêt. Identifier les cas sans être en mesure de les traiter sape la confiance dans le système de santé et accroît le nombre de cas durablement infectieux et propageant des bacilles pharmacorésistants. Lorsque les nouveaux cas ne reçoivent pas un traitement satisfaisant et ne sont pas guéris de manière fiable, les moyens et les efforts doivent être concentrés sur l'amélioration des issues du traitement plutôt que sur l'augmentation du taux de dépistage (*2*). Outre les patients consultant directement pour des symptômes, le principal groupe cible du dépistage est constitué par les personnes se rendant dans les établissements de soins pour une raison quelconque et présentant une toux persistante, c'est-à-dire une toux qui dure depuis plus de 2 ou 3 semaines.

Dans le passé, la détection des cas reposait sur le dépistage de masse de la collectivité par radiophotographie, appelé « recherche active des cas ». Cependant, les opacités radiologiques ne sont pas spécifiques de la tuberculose et, même chez les personnes atteintes de tuberculose pulmonaire active, les radiographies ne permettent pas de différencier de manière fiable les patients infectieux de ceux ne présentant pas de risque majeur pour la collectivité. Le dépistage de masse ne présente pas un rapport coût/efficacité satisfaisant, car la méthode d'identification des sources de contamination est peu spécifique, de nombreux cas apparaissent entre les tournées de dépistage et les individus dépistés n'ont souvent pas assez de motivation pour mener à bien leur traitement et sont fréquemment perdus de vue (*3,4*) (voir « Quel est le rôle du dépistage par des examens radiographiques périodiques de masse dans la lutte contre la tuberculose ? », page …).

L'identification des adultes présentant une toux persistante à leur accueil dans les établissements de soins et leur dépistage par examen de frottis d'expectorations fournissent un meilleur rapport coût/efficacité que la radiophotographie et permettent de repérer spécifiquement les personnes transmettant la tuberculose. Dans les zones où l'on guérit de manière fiable les malades, il faut éduquer les membres de la collectivité de manière à leur faire comprendre qu'une toux persistante est anormale, à leur indiquer où trouver des services de santé et à les persuader de consulter rapidement un prestateur de santé pour subir un examen de frottis d'expectorations.

Les contacts des patients atteints de tuberculose à frottis positifs encourent un risque élevé d'infection et de développement d'une tuberculose, qui justifie la recherche active des cas chez ces individus. L'examen des contacts, et en particulier de ceux des malades frottis positifs, est donc recommandé pour identifier et traiter les cas de tuberculose et fournir un traitement préventif aux plus menacés, comme les enfants et les personnes infectées par le VIH. Chez les résidents des établissements exposés à un risque important de

[1] D'après le chapitre correspondant de la première édition de K. Toman.

[2] Consultant, Programme de lutte contre la tuberculose, Genève, Suisse.

transmission de la tuberculose (tels que les prisons, les foyers pour sans-abri et les hôpitaux), il est utile de rechercher la présence d'une toux à l'admission et de pratiquer des évaluations périodiques pour détecter et traiter les sources d'infection.

Références

1. Borgdorff MW, Floyd K, Broekmans JP. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low- and middle-income countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80:217-227.
2. *WHO Expert Committee on Tuberculosis*. *Ninth report*. Geneva, World Health Organization, 1974 (WHO Technical Report Series, No. 552).
3. Shimao T. *Tuberculosis case-finding.* Geneva, World Health Organization, 1982 (document WHO/TB/82.131).
4. Fairly IM, Heap BJ. Pulmonary tuberculosis in Gurkhas in Hong Kong in the period 1984–1987 and the role played by routine radiology in case detection. *Journal of the Army Medical Corps*, 1989, 135:31–32.

2. Qu'est-ce qu'un cas de tuberculose ?[1]

F. Luelmo[2]

La lutte contre la tuberculose vise à réduire la propagation de l'infection tuberculeuse. Pour prévenir sa transmission, la méthode la plus efficace consiste à identifier (par dépistage et diagnostic) et à guérir les sources les plus virulentes de contamination – à savoir les personnes atteintes de tuberculose pulmonaire excrétant des bacilles tuberculeux (*1*). En outre, la lutte antituberculeuse a pour objectif de guérir toutes les formes de la maladie, afin de réduire la mortalité et la souffrance humaine. Aux fins des programmes de lutte antituberculeuse, un « cas » est donc défini comme un patient, chez lequel une tuberculose a été confirmée par examen bactériologique ou diagnostiquée par un clinicien (*2*).

A des fins programmatiques, les cas sont classés, en fonction du siège des lésions, en cas pulmonaires (lésions touchant le parenchyme pulmonaire) et cas extrapulmonaires (lésions situées à l'extérieur du parenchyme pulmonaire). Les cas pulmonaires sont en outre classés en cas frottis positifs et en cas frottis négatifs (qui incluent ceux pour lesquels le résultat d'examen de frottis n'est pas connu). La positivité des frottis dépend du nombre de bacilles tuberculeux (voir « Combien y a-t-il de bacilles dans un échantillon d'expectorations trouvé positif à l'examen microscopique ? », page …) et présente une corrélation avec le risque d'infection d'autres individus et avec le risque de décès par tuberculose. Les contacts des individus à frottis positifs courent un risque beaucoup plus élevé d'être contaminés par *Mycobacterium tuberculosis* et de développer une tuberculose que ceux des patients tuberculeux positifs d'après l'examen de culture uniquement (*3*). Dans les pays où l'on peut aisément faire pratiquer des cultures d'échantillons d'expectorations, les cas à frottis négatifs peuvent être classés en cas définis de tuberculose (à culture positive pour *M. tuberculosis* complex) et autres cas (à culture négative ou indisponible).

A l'issue du diagnostic, les patients sont classés pour enregistrement selon leurs antécédents de traitement antituberculeux en :

- nouveau cas : absence de traitement antérieur ou traitement antérieur ayant duré moins d'un mois ;
- rechute : patient présentant des cultures ou des frottis positifs, antérieurement traité et déclaré guéri ou dont le traitement a été poursuivi jusqu'au bout ;
- échec : patient à frottis positifs après 5 mois ou plus de traitement (ou après 2 mois ou plus de traitement si le patient était à frottis négatifs au départ) ;
- retour après abandon : reprise du traitement après une interruption de 2 mois ou plus ;
- admission : patient transféré en provenance d'un autre registre de la tuberculose pour poursuivre son traitement ; et
- autre : tout cas ne répondant pas aux définitions précédentes (et notamment, par exemple, les patients chroniques, c'est-à-dire encore à frottis positifs à la fin d'un retraitement).

Bien que les cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatifs et de tuberculose extrapulmonaire puissent aussi être des rechutes, des échecs ou des cas chroniques, une telle situation est rare et doit être corroborée par des preuves pathologiques ou bactériologiques (*2*).

Pour l'enregistrement, il existe six catégories s'excluant mutuellement d'issues du traitement :

[1] D'après le chapitre correspondant de la précédente édition de K. Toman.

[2] Consultant, Programme de lutte contre la tuberculose, Genève, Suisse.

- *guérison* : patient dont l'examen de frottis d'expectorations est négatif au dernier mois du traitement et au moins en une occasion antérieure pendant le traitement ;
- *achèvement du traitement* : patient ayant terminé son traitement, mais ne répondant pas aux critères de guérison ou d'échec (ou après 2 mois ou plus de traitement, s'il était frottis négatifs au départ) ;
- *échec thérapeutique* : patient dont les examens de frottis d'expectorations sont positifs à 5 mois ou ultérieurement pendant le traitement ;
- *décès* : patient qui décède pour une raison quelconque au cours du traitement ;
- *abandon* : patient dont le traitement a été interrompu pendant 2 mois au plus ;
- *transfert externe* : patient transféré vers une autre unité et dont l'issue du traitement n'est pas connue.

Le succès du traitement est déterminé par la somme des patients ayant guéri et de ceux ayant achevé leur traitement. Dans les pays où la culture d'expectorations est couramment pratiquée, les patients peuvent être classés en cas de guérison ou d'échec thérapeutique sur la base des résultats de culture (*2*).

Références

1. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle*, 1976, 57:275–299.
2. Revised international definitions in tuberculosis control. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:213–215.
3. Rieder HL. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.

3. Quel est le rôle de l'examen microscopique des frottis d'expectorations chez les patients se présentant dans les établissements de soins ?

F. Luelmo[1]

L'examen microscopique des frottis d'expectorations est le moyen le plus efficace pour identifier les sources d'infection tuberculeuse. Cette méthode est utilisée pour diagnostiquer la tuberculose chez les personnes suspectes de tuberculose pulmonaire et pour identifier les sources de contamination parmi celles qui se présentent, pour une raison quelconque, dans un établissement de soins en souffrant d'une toux persistante. Cet examen sert aussi à suivre les progrès des patients infectieux au cours du traitement, et notamment à confirmer la guérison.

Diagnostic

L'efficacité de l'examen microscopique des frottis d'expectorations est discutée dans la partie intitulée « Dans quelle mesure peut-on se fier à l'examen microscopique des frottis d'expectorations ? » (page …). Cet examen comporte plusieurs avantages opérationnels par rapport à la culture d'expectorations : les résultats sont disponibles plus rapidement, ils sont corrélés à la contagiosité et permettent d'identifier à la fois les patients à haut risque de décès par la tuberculose en l'absence de traitement et ceux nécessitant un renforcement de la posologie du schéma thérapeutique initial, en raison d'une charge bactérienne importante.

Une partie des patients se présentant dans les établissements de soins viennent consulter en raison de symptômes évocateurs de tuberculose. Il incombe au médecin de suspecter chez eux une tuberculose et leur faire subir des tests diagnostiques appropriés. Dans le diagnostic des tuberculoses pulmonaires infectieuses, l'examen des frottis d'expectorations chez les personnes présentant une toux persistante est le test le plus important. La radiographie thoracique est utile au diagnostic différentiel en cas d'atteinte pulmonaire chez un patient frottis négatifs. L'ordre d'exécution des procédures diagnostiques dépendra de la prévalence de la tuberculose dans la collectivité. Dans les zones de forte prévalence de cette maladie, l'examen des frottis d'expectorations doit être effectué en premier. Pour diagnostiquer une TB pulmonaire dans les zones de faible prévalence de la tuberculose, l'examen des frottis et la radiographie thoracique peuvent être pratiqués en même temps, il est possible d'administrer une cure brève d'antibiotiques non spécifiques de la tuberculose, ou encore d'utiliser une radiographie thoracique comme procédure diagnostique auxiliaire avant l'examen des frottis et la mise en culture. Dans tous les cas, les individus présentant des clichés thoraciques anormaux doivent fournir plusieurs échantillons d'expectorations en vue d'un examen sur frottis, avant qu'on puisse diagnostiquer une tuberculose pulmonaire.

Dépistage

Les tuberculoses pulmonaires infectieuses passent souvent inaperçues jusqu'à un stade avancé, même lorsque les malades ont séjourné dans un établissement de soins pendant les stades initiaux de la maladie. Il est fréquent que les médecins ne suspectent pas une tuberculose ou ne prescrivent pas d'examen de frottis

[1] Consultant, Programme de lutte contre la tuberculose, Genève, Suisse.

d'expectorations chez des patients qui toussent, en particulier chez ceux présentant des affections non respiratoires. On estime que 5 à 10 % des adultes accueillis dans les établissements de soins des pays en développement souffrent d'une toux persistante durant plus de 2 à 3 semaines (*1,2*). La proportion de tuberculoses pulmonaires à frottis positifs parmi ces individus dépend de la prévalence de la tuberculose dans la collectivité. L'identification systématique des adultes souffrant de toux persistante dans le cadre des consultations externes des établissements de soins généraux peut permettre de détecter une forte proportion des sources d'infection tuberculeuse (*3*). Une telle mesure contribue à réduire le délai de traitement et à identifier les patients contagieux constituant un risque pour la collectivité et les autres patients, et pour le personnel de l'établissement. Le traitement avec succès de ces patients a un effet rapide sur la prévalence de la tuberculose, sur la mortalité due à cette maladie (*4*) et sur sa transmission (*1*).

Dans les établissements surchargés, le personnel paramédical ou administratif doit assurer en grande partie le repérage des personnes présentant une toux persistante et leur orientation vers un praticien pour subir un examen de frottis d'expectorations. Ce dépistage est une activité de santé publique qui ne vise qu'à détecter et guérir les sources d'infection et qui complète les actes diagnostiques pratiqués chez les personnes consultant spontanément. Son objectif premier étant de bénéficier à la collectivité, cette procédure doit être simple, pratique pour les personnes et gratuite, et elle ne doit pas détourner le patient de son intention initiale en se présentant dans l'établissement. Il importe d'enregistrer le nom et l'adresse des patients : si le laboratoire décèle un frottis positif chez l'un d'eux, celui-ci doit être retrouvé immédiatement et placé sous traitement.

La culture d'expectorations n'est pas un test à effectuer en priorité dans le dépistage systématique des cas. Les personnes dont seul le résultat de culture est positif sont moins contagieuses que celles qui sont aussi positives à l'examen microscopique de frottis. En outre, la culture d'expectorations est un examen plus coûteux et plus complexe que l'examen au microscope des frottis et ne fournit de résultats qu'après un délai relativement long.

La durée de la toux persistante choisie par un pays comme seuil pour recommander un examen de frottis d'expectorations dépend de la prévalence de la tuberculose à frottis positifs, de la fréquence de fréquentation des établissements de soins par la population et des moyens analytiques disponibles. Si la prévalence de la tuberculose est très faible, il n'y a pas lieu de pratiquer un dépistage systématique des adultes qui toussent (faible rapport coût/efficacité et risque élevé de résultats faux positifs). La fréquentation des établissements de soins varie d'un pays à l'autre. Les habitants des pays les plus développés consultent plus précocement et plus souvent, et la durée de la toux choisie comme base pour le dépistage peut être plus courte ; néanmoins cela augmente la proportion de patients souffrant d'une toux non spécifique et la charge de travail des services de laboratoire, d'où un moins bon rapport coût/efficacité. Des études de prévalence de la toux chez les adultes fréquentant les établissements de soins ambulatoires aident à déterminer la durée optimale de la toux pour laquelle il faut recommander un examen de frottis d'expectorations dans les conditions courantes (*2,5,6*).

Le dépistage des patients ambulatoires par examen microscopique des expectorations peut augmenter considérablement le nombre de sources d'infection diagnostiquées. Le nombre de patients ambulatoires testés, le nombre de frottis examinés en vue d'un diagnostic et le nombre de sources détectées sont des indicateurs de l'activité de dépistage. Au Pérou, par exemple, 210 905 examens de frottis d'expectorations ont été effectués en 1990, ce qui a conduit à l'identification de 24 023 cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs. En 1993, 602 000 frottis provenant de 332 000 personnes ont été examinés et 35 646 cas ont été identifiés. De 1993 à 1999, le nombre de cas à frottis positifs est tombé à 24 511, malgré l'accroissement du nombre de sujets pour lesquels un examen de frottis était pratiqué, qui est passé de 1 938 201 à 1 085 749 personnes (*1,4*). La proportion de frottis positifs est un indicateur direct de l'impact du programme en matière de réduction de la prévalence de la tuberculose au sein de la collectivité. Au Pérou, le taux de positivité des frottis chez les personnes présentant des symptômes respiratoires était de 18,7 % en 1990, de 14,3 % en 1991, de 8,5 % en 1993 et de 2,7 % en 1999. De manière analogue, au Chili, le taux de positivité des frottis a chuté de plus de 10 % à moins de 2 % en deux décennies. Jusqu'en 1999, le Pérou soumettait chaque année approximativement 5 % de sa population adulte à un examen microscopique de frottis d'expectorations pour rechercher la tuberculose (*1*).

Examen microscopique des frottis d'expectorations pendant et à la fin du traitement

L'examen microscopique des frottis d'expectorations joue un rôle fondamental dans la surveillance de la réponse au traitement chez les cas infectieux de tuberculose pulmonaire. Cet examen doit être pratiqué à la fin de la phase initiale du traitement ; si le résultat est encore positif, cette phase intensive doit être prolongée pendant un mois supplémentaire. Les frottis doivent être examinés pendant et à la fin de la phase d'entretien pour confirmer la guérison. Le *taux de conversion* à 2-3 mois (défini comme la proportion de patients dont les frottis étaient initialement positifs présentant des frottis négatifs parmi l'ensemble des patients ayant débuté le traitement) est un bon indicateur opérationnel. Il reflète la capacité du programme à maintenir les patients sous traitement, à obtenir des échantillons d'expectorations et à éliminer les sources d'infection ; il représente également un indicateur précoce de substitution de l'issue du traitement (*7*). Avec les schémas thérapeutiques de courte durée et hautement efficaces, les frottis peuvent être encore positifs à 2-3 mois, du fait de la présence de bacilles morts chez des patients dont les cultures sont par ailleurs négatives. Ainsi, on n'envisage pas l'échec thérapeutique sur la base de frottis positifs avant le cinquième mois, voire plus (voir « Comment suivre les progrès du traitement ? », page …). Il faut obtenir des frottis négatifs au cours et à la fin du traitement pour déclarer un patient guéri de la tuberculose.

Références

1. *Tuberculosis en el Peru 1999*. [*Peru National TB control programme 1999*.] Lima, Ministry of Health, 2000.
2. Baily GV et al. Potential yield of pulmonary tuberculosis cases by direct microscopy of sputum in a district of South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:875–892.
3. Banerji D, Anderson S. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1963, 29:665–683.
4. Suarez PG et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control efforts in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 184:473–478.
5. Larbaoui D et al. The efficiency of methods of diagnosing pulmonary tuberculosis: an investigation in a chest clinic in Algiers. *Tubercle*, 1970, 51:403–411.
6. Grinspun M, Rojas L. Comparison between radiological and bacteriological finding in tuberculosis. *Revista Medica de Chile*, 1973, 101:797–805.
7. Organisation mondiale de la Santé. *Stratégie DOTS : un cadre élargi pour lutter efficacement contre la tuberculose.* Halte à la tuberculose, Maladies transmissibles. Genève, 2000 (document WHO/CDS/TB/2002.297).

4. Combien y a-t-il de bacilles dans un échantillon d'expectorations dont les frottis sont positifs à l'examen microscopique ?

K. Toman[1]

Si le frottis est correctement préparé, le nombre de bacilles qu'il contient sera corrélé à la concentration de bacilles dans les expectorations. Cette relation mathématique, qui a été étudiée par de nombreux auteurs (*1-4*), peut être illustrée par l'exemple suivant.

La quantité d'expectorations déposée sur une lame en vue de préparer un frottis est d'environ 0,01 ml. Elle est étalée sur une surface de 200 mm^2 (10 × 20 mm). Comme la surface d'un champ du microscope à immersion est d'environ 0,02 mm^2, il faudrait lire 10 000 de ces champs pour examiner le frottis dans son intégralité avec un grossissement de 1000×, c'est-à-dire 100× pour l'objectif à immersion et 10× pour l'oculaire (la taille d'un champ en microscopie de fluorescence est environ 15 fois supérieure avec un objectif de 25× et un oculaire de 10×). En examinant une longueur (20 mm) d'un frottis, on dépiste quelque 100 à 120 champs microscopiques, qui représentent environ 1 % de ce frottis. Le calcul ci-dessus vaut pour un frottis de 10 × 20 mm ; dans la pratique actuelle, on utilise généralement des frottis de 20 × 30 mm.

Ainsi, si un échantillon d'expectorations contient environ 5000 bacilles par ml, le frottis entier (s'il est préparé comme on l'a décrit) contiendra environ 50 bacilles. Si ces 50 bacilles étaient uniformément répartis sur les 10 000 champs du frottis, il y aurait un bacille pour 200 champs. En examinant 100 champs, on aurait 50 chances sur 100 de trouver ce bacille. Pour trouver au moins 3 bacilles acidorésistants (BAAR), il faudrait explorer au moins 600 champs. En examinant 300 champs, la probabilité de trouver 3 bacilles serait aussi de 50 % (*5-7*).

En outre, pour trouver un bacille acidorésistant tous les 10 champs (ou dans 10 champs sur 100), il faudrait que les expectorations contiennent 1000 bacilles (sur 10 000 champs), soit 100 000 bacilles (10^5) par ml d'expectorations (Tableau 1). Trouver un bacille acidorésistant par champ en moyenne supposerait que des expectorations contiennent 10^6 bacilles par ml (Tableau 1). Ainsi, pour qu'un échantillon soit systématiquement trouvé positif, il faut qu'il contienne au moins 100 000 BAAR par ml.

Ces estimations ont été obtenues en supposant que les bacilles sont dispersés uniformément dans le prélèvement, c'est-à-dire que chaque échantillon tiré du prélèvement contient le même nombre de BAAR répartis régulièrement sur tout le frottis. On sait cependant que les bacilles ne sont pas répartis uniformément dans un prélèvement, mais sont souvent regroupés en amas. Par conséquent, lorsqu'on prélève plusieurs échantillons sur le même prélèvement, le nombre de bacilles recueillis varie d'un échantillon à l'autre. Néanmoins, en utilisant des techniques de culture spéciales pour comparer les nombres de bacilles dans de très nombreux échantillons provenant de différents prélèvements d'expectorations, on a pu faire d'importantes observations. On a en particulier constaté que le nombre de colonies cultivées sur des échantillons provenant des mêmes prélèvements variait à l'intérieur de certaines limites, c'est-à-dire de manière non aléatoire (voir « Dans quelle mesure peut-on se fier à l'examen microscopique des frottis d'expectorations ? », page …). De même, les variations du nombre de colonies décompté dans des échantillons provenant de prélèvements d'expectorations différents ne sont pas aléatoires mais sont en relation avec les différences de concentrations de bacilles acidorésistants entre les prélèvements. Ainsi, malgré les fortes variations d'un échantillon à l'autre, le nombre de bacilles dans un frottis correspond assez

[1] Décédé.

bien à la concentration de bacilles dans les expectorations (*4*). Au-dessous d'une certaine concentration de bacilles dans un prélèvement d'expectorations, la probabilité que des BAAR soient transférés du prélèvement au frottis et découverts par microscopie se rapproche de zéro. Bien qu'il ait été estimé que, dans des conditions de laboratoire optimales, on puisse obtenir un frottis positif avec seulement 100 à 1000 organismes par ml (*8*), on estime qu'il faut plutôt, dans la pratique, environ 10 000 organismes. Si la sensibilité rapportée pour un prélèvement unique d'expectorations n'est que de 22 à 43 %, le taux de détection augmente considérablement lorsqu'on soumet plusieurs échantillons ; par exemple, lorsqu'on examine 2 à 3 frottis sur deux jours, environ 50 à 70 % des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire active seront trouvés frottis positifs (*9*).

Tableau 1

Nombre estimé de bacilles acidorésistants dans des prélèvements d'expectorations et nombre probable de bacilles dans les frottis (valeurs minimales estimées)

Nombre de champs de microscopie à immersion par bacille	Nombre de bacilles par frottis	Nombre de bacilles par ml de prélèvement
100	100	10 000
10	1 000	100 000
1	10 000	1 000 000

Références

1. de Carvalho E. Was leistet die mikroskopische Untersuchung, das Kulturverfahren und der Tierversuch bei der Ermittlung kleinster Tuberkelbazillenmengen im Untersuchungsmaterial? [How useful are microscopy, culture methods, and animal experiments in determining the smallest amounts of tubercle bacilli in samples?] *Zeitschrift für Tuberkulose*, 1932, 63:305–317.
2. Cruikshank DB. Bacteriology. In: Sellors TH, Livingstone JL, eds. *Modern practice of tuberculosis. Vol. 1*. London, Butterworths, 1952:53–77.
3. Hobby GL et al. Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1973, 4:94–104.
4. David HL. *Bacteriology of the mycobacterioses*. Atlanta, GA, US Department of Health, Education and Welfare, Communicable Disease Center, 1976:147.
5. Smithwick RW. *Laboratory manual for acid-fast microscopy*. Atlanta, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1976.
6. *Technical guide: sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low-income countries,* 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
7. American Thoracic Society, Scientific Assembly on Tuberculosis. *Diagnostic standards and classification of tuberculosis and mycobacterial diseases*. New York, American Lung Association, 1974.
8. Wolinsky E. Conventional diagnostic methods for tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 1994, 19:396–401.
9. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 161:1376–1395.

5. Dans quelle mesure peut-on se fier à l'examen microscopique des frottis ?

K. Toman[1]

Pour être en mesure d'évaluer quantitativement la fiabilité de l'examen microscopique des frottis, il faut répondre aux questions suivantes :

1. Quelle est la probabilité de trouver ou de ne pas trouver des bacilles acidorésistants (BAAR) dans des frottis préparés à partir de prélèvements d'expectorations contenant des bacilles en concentration faible, moyenne ou forte ?
2. Quelle est la probabilité de donner un résultat (faussement) positif pour des frottis préparés à partir de prélèvements ne contenant pas de bacilles tuberculeux ?
3. Quelle est la fréquence de l'accord entre microscopistes ou entre laboratoires concernant les résultats de frottis préparés à partir des mêmes prélèvements d'expectorations ?

Le Tableau 1 de la partie « Combien y a-t-il de bacilles dans un prélèvement d'expectorations dont le frottis est positif à l'examen microscopique ? » (page ….) répond partiellement à la première question. Les chiffres qui figurent dans ce Tableau ont été obtenus à partir de résultats expérimentaux et ont été extrapolés en supposant une distribution uniforme des bacilles dans les échantillons. Puisque la teneur en bacilles varie d'un échantillon à l'autre, de telles mesures doivent être réalisées sur un grand nombre d'échantillons, en prenant comme référence les résultats de la culture (*1*). Plusieurs études (*2,3*) ont comparé les nombres de bacilles dénombrés sur des frottis avec les nombres de colonies cultivées à partir du même prélèvement.

Une étude conjointe menée par huit laboratoires a confirmé que le nombre de colonies dénombrées sur des échantillons provenant du même prélèvement variait d'un échantillon à l'autre, même si ces variations étaient minimales[2]. La disparité des numérations de colonies entre échantillons provenant de prélèvements d'expectorations différents était principalement due au fait que les concentrations de bacilles de ces expectorations étaient différentes. Il en a donc été conclu qu'il existait une corrélation positive entre la concentration de bacilles cultivables dans les prélèvements, le nombre de BAAR dans les frottis correspondants et la probabilité pour ces BAAR d'être identifiés par microscopie. Les résultats (Tableau 2) montrent que la probabilité de trouver des BAAR dans un frottis augmente avec la concentration de bacilles dans le prélèvement. En représentant graphiquement ces données, on obtient une courbe régulière, qui montre que l'on a une probabilité de 50 % de trouver des bacilles acido-alcoolorésistants dans un frottis lorsqu'il contient environ 6000 bacilles par ml. Des valeurs similaires ont été rapportées par des études antérieures (*2,3*).

[1] Décédé.

[2] David HL et al. *Sensitivity and specificity of acid-fast microscopy*. Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, Centers for Disease Control (document non publié préparé pour le Comité OMS d'experts de la Tuberculose, Genève, 1973).

Tableau 2

Nombre de bacilles acidorésistants observés dans les frottis, concentrations de bacilles cultivables dans les prélèvements d'expectorations et probabilité de résultats positifs[a]

Nombre de bacilles observés	Estimation de la concentration de bacilles par ml dans le prélèvement	Probabilité d'un résultat positif
0 dans 100 champs ou plus[b]	<1 000	<10 %
1 à 2 dans 300 champs	5 000-10 000	50 %
1 à 9 dans 100 champs	Environ 30 000	80 %
1 à 9 dans 10 champs	Environ 50 000	90 %
1 à 9 par champ	Environ 100 000	96,2 %
10 ou plus par champ	Environ 500 000	99,95 %

[a] Source : Référence *1.*

[b] Environ 0,01 ml d'expectorations homogénéisées ont été placées sur une lame et étalées sur une surface d'approximativement 200 mm². Le champ d'un microscope à immersion avec un grossissement de 1000× mesure 0,02 mm². Ainsi, un frottis devrait renfermer environ 10 000 de ces champs (voir « Combien y a-t-il de bacilles dans un prélèvement d'expectorations dont les frottis sont positifs à l'examen microscopique ? », page …).

Dans le but de vérifier leurs résultats, David et al. ont essayé de déterminer la probabilité de non-découverte de BAAR dans le frottis pour diverses concentrations de bacilles estimées par des numérations d'unités vivantes[1]. Ils ont examiné 431 prélèvements, dans le cadre de trois études indépendantes. Les concentrations de bacilles allaient de 1500 à 300 000 par ml.

Chaque microscopiste devait examiner les frottis préparés à partir de tous les échantillons d'expectorations prélevés chez un groupe de malades sélectionnés. L'application d'un protocole standard a permis de garantir l'uniformité des techniques de préparation des frottis et des examens dans les laboratoires participants. L'étude a été organisée de telle manière qu'aucun microscopiste ne pouvait connaître ni les résultats des autres microscopistes, ni l'origine des prélèvements, et n'avait accès à une information quelconque susceptible d'introduire un biais. Le Tableau 3 indique les proportions de frottis classés négatifs.

Le Tableau 3 montre que la probabilité de ne pas trouver de BAAR dans les frottis diminue constamment lorsque la concentration de bacilles dans les prélèvements augmente. Lorsque cette concentration dépasse 100 000 organismes par ml, la probabilité d'un résultat négatif pour le frottis se rapproche de zéro. Ceci confirme les résultats antérieurs : un frottis qui est trouvé constamment positif à chaque examen provient en règle générale de prélèvements d'expectorations contenant de 10^5 à 10^6 BAAR ou plus par ml.

Cependant, l'utilisation de la numération des colonies pour le calcul du contenu bacillaire des expectorations comporte des limites, et il est techniquement difficile d'obtenir des résultats précis avec cette méthode. On doit examiner un grand nombre d'échantillons et il faut recourir à une technique spéciale pour réduire le plus possible l'erreur technique qui se produit parce que les prélèvements contiennent une forte proportion de bacilles sous forme d'amas (il est impossible de dire si une colonie présente sur un milieu de culture s'est constituée à partir d'un bacille unique ou à partir d'un amas de bacilles). Par ailleurs, les BAAR que l'on observe sous le microscope ne sont pas toujours en mesure d'être cultivés, par exemple parce qu'ils sont morts ou non viables (voir « Quelles sont les principales causes de résultats faux positifs et faux négatifs pour les frottis d'expectorations ? », page …). Les chercheurs ont donc choisi une méthode qui ne reposait pas sur les résultats de la culture.

Comme le but était de mesurer la fiabilité (reproductibilité des résultats) de l'examen microscopique des frottis, on a comparé les résultats de plusieurs microscopistes compétents qui avaient examiné des frottis provenant des mêmes prélèvements d'expectorations. Sans tenir compte de l'exactitude ou de l'inexactitude du résultat, on a mesuré la fréquence de l'accord et du désaccord entre microscopistes. Les frottis ont été lus de manière rigoureusement indépendante, conformément à un protocole. L'étude a été organisée de la façon suivante.

Quatre microscopistes ont lu 54 prélèvements d'expectorations. Quatre frottis (un par microscopiste) ont été préparés à partir de chaque prélèvement et examinés de manière indépendante. Les quatre résultats

[1] David HL et al. *Sensitivity and specificity of acid-fast microscopy*. Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, Centers for Disease Control (document non publié préparé pour le Comité OMS d'experts de la Tuberculose, Genève, 1973).

obtenus pour chaque prélèvement ont été consignés selon l'échelle suivante : négatif, résultat douteux (1 à 9 bacilles pour 100 champs microscopiques) ou positif (1+, 2+ ou 3+). Les résultats pour chaque prélèvement ont été comparés séparément, les résultats de chaque microscopiste étant confrontés à ceux des trois autres en considérant toutes les permutations possibles. On a ainsi obtenu 12 comparaisons pour chaque prélèvement, ce qui a permis de construire un tableau de corrélation (Tableau 4), indiquant la fréquence d'accord et de désaccord entre les 4 microscopistes. Au total, 648 comparaisons ont été effectuées, parmi lesquelles 4 n'ont pas été rapportées.

Tableau 3

Fréquence (probabilité) d'obtenir des résultats négatifs pour des frottis préparés à partir de prélèvements contenant des concentrations variables de bacilles, estimées par culture (numération des colonies)[a]

Estimation de la concentration de bacilles par ml dans le prélèvement	Expérience N°			Moyenne (%)
	1	2	3	
	Résultats négatifs (%)			
1 500	–	85	92	88,5
3 000	84	83	77	81,3
15 000	25	28	6	19,6
30 000	16	30	6	17,3
150 000	0	0	5	1,6
300 000	0	0	0	0,0
Nombre de frottis étudiés	42	100	289	–

[a] Reproduit avec des modifications mineures d'après David HL et al., *Sensitivity and specify of acid-fast microscopy*. Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, Centers for Disease Control (document non publié préparé pour le Comité OMS d'experts de la Tuberculose, Genève, 1973).

Le Tableau 4 montre qu'on obtient le plus fréquemment un accord entre microscopistes pour les valeurs extrêmes, à savoir un résultat négatif et 3+ (on trouve sur la diagonale tous les résultats identiques). De plus, on constate dans ce Tableau que, lorsqu'un microscopiste signalait un résultat comme négatif ou douteux, il n'est arrivé que 22 fois sur 309 (7 %) que d'autres microscopistes donnent un résultat positif (1+ , 2+ ou 3+). En d'autres termes, on a observé l'accord entre microscopistes dans 287 cas sur 309 (93 %). De même, si l'un des microscopistes donnait un résultat positif, la probabilité d'accord avec les autres microscopistes s'élevait à 311 sur 335 (93 %).

C'est sur les résultats rapportés comme douteux que l'accord se faisait le moins souvent (voir Tableau 4) : lorsque l'un des microscopistes fournissait un tel résultat, il y avait une probabilité de 88 % (36 cas sur 41) que les autres microscopistes ne soient pas d'accord. Dans 24 cas sur 41 (59 %), le résultat indiqué par les autres microscopistes était négatif. Cette observation est cohérente avec les résultats d'une autre étude, dans laquelle des prélèvements d'expectorations obtenus chez des patients présentant des symptômes pulmonaires étaient négatifs d'après la culture dans 3 cas sur 4 lorsqu'on n'avait relevé que 1 à 2 BAAR sur les frottis (HG ten Dam, 1976, observations non publiées). Dans cette étude classique, un résultat douteux était défini comme la découverte de 1 à 2 BAAR dans un frottis, un tel frottis devant être refait.

En ce qui concerne la classification des résultats positifs, les chiffres montrent que l'accord diminue rapidement pour les valeurs inférieures à 3+ (Tableau 5). D'après ce Tableau, l'accord sur les valeurs 1+ et 2+ est très faible : soit 25 % et 34 % respectivement (voir les chiffres sur la diagonale). La différenciation entre 1+ et 2+ paraît donc plutôt illusoire.

Tableau 4
Fréquence d'accord ou de désaccord entre microscopistes[a]

Rapport d'un microscopiste	Rapport de tous les autres microscopistes[b]					Nombre total d'observations	
	Négatif	Douteux	1+	2+	3+		
Négatif	233	25	8	2	0	268	309
Douteux[c]	24	5	1	7	4	41	
1+	8	2	11	18	4	43	335
2+	2	8	16	39	50	115	
3+	0	4	4	49	120	177	
Total	267	44	40	115	178	644	
		311		333			

[a] Source : David HL. et al. Sensitivity and specificity of acid-fast microscopy. Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, Centers for Disease Control (document non publié préparé pour le Comité OMS d'experts de la Tuberculose, Genève, 1973).

[b] Les chiffres figurant dans ce cadre sont les lectures consignées comme positives par chacun des microscopistes, c'est-à-dire 1+, 2+ ou 3+.

[c] Défini comme la présence de 1 à 9 bacilles dans 100 champs microscopiques.

L'expérience précédemment décrite montre la grande fiabilité (reproductibilité) des résultats. Lors de l'examen indépendant des frottis préparés à partir des mêmes prélèvements d'expectorations, la fréquence de l'accord entre microscopistes également compétents pouvait atteindre 93 %. Cependant, ces résultats ont été obtenus en conditions expérimentales et avec des techniciens de laboratoire expérimentés. Une question vient à l'esprit : « Comment s'effectue l'examen microscopique des frottis sur le terrain, notamment dans les centres de santé périphériques des pays en développement ? ». Une réponse est apportée ci-après à cette question.

Tableau 5
Fréquence d'accord ou de désaccord entre quatre microscopistes sur la cotation des résultats positifs (données du Tableau 4 présentées sous forme de pourcentage)

		Tous les autres microscopistes					Total (%)
		Négatif	Résultat douteux	1+	2+	3+	
Rapport d'un microscopiste	1+	19	5	25	42	9	100
	2+	2	7	14	34	43	100
	3+	0	2	2	28	68	100

Examen microscopique des frottis sur le terrain dans les pays en développement

Dans les centres de santé périphériques, le recueil des expectorations, la préparation et la coloration des frottis et l'examen de ceux-ci au microscope sont habituellement pratiqués dans des conditions médiocres – souvent par des microscopistes peu expérimentés. Cette remarque s'applique à la plupart des centres de santé périphériques des zones rurales où viennent consulter la majorité des personnes se plaignant de symptômes pulmonaires. En règle générale, on propose à de tels malades un examen de frottis d'expectorations à des fins diagnostiques. Il s'ensuit que la qualité du dépistage dans les pays en développement repose non seulement sur des facteurs opérationnels, mais aussi largement sur l'exécution technique de l'examen microscopique des frottis.

Plusieurs études ont été réalisées par l'Institut national de la Tuberculose de Bangalore, en Inde (*4,5*) en vue d'évaluer la qualité de l'exécution des examens d'expectorations dans les structures sanitaires rurales. Dans un district de l'Inde méridionale, où un programme antituberculeux de district avait été mis en oeuvre 6 mois auparavant, on a analysé les performances de 9 centres de santé sélectionnés au hasard. Les microscopistes de ces centres étaient des travailleurs sanitaires non spécialisés qui avaient appris, au cours d'une formation de 2 à 4 semaines, à recueillir et à examiner les expectorations conformément aux règles d'un manuel qui leur avait été remis. La formation leur avait été donnée sur le lieu de travail par un technicien de laboratoire expérimenté, également membre de l'équipe de lutte contre la tuberculose (*6,7*). Cette équipe était responsable de la mise en oeuvre et de la supervision du programme dans le district tout entier (peuplé de 1,5 million d'habitants).

Méthode d'évaluation

Dans chacun des 9 centres, on a recueilli pour chaque patient se plaignant d'une toux persistante un prélèvement d'expectorations à partir duquel on a préparé un frottis qui a été examiné immédiatement (prélèvement sur place). La lame a ensuite été envoyée avec le prélèvement au laboratoire de l'Institut national de la Tuberculose, où ils ont fait l'objet d'un nouvel examen. Le prélèvement a servi à préparer un nouveau frottis (dupliqué) et à réaliser une culture. On a ensuite comparé les résultats obtenus par le centre de santé périphérique avec ceux du laboratoire de référence concernant :

- le deuxième examen du frottis préparé dans le centre périphérique ;
- l'examen du frottis dupliqué ; et
- la culture.

Les résultats ont été analysés de manière à mettre en évidence les erreurs par excès et par défaut et présentés sous forme de tableaux pour chaque centre séparément. Les résultats de la culture ont été pris comme référence. Sur les 1681 prélèvements d'expectorations, 228 (13,6 %) se sont avérés positifs à la culture et 1453 (86,4 %) négatifs à la culture.

Erreurs par excès portant sur les prélèvements d'expectorations négatifs à la culture

Pour évaluer l'importance des erreurs par excès commises par les centres de santé périphériques, on a pris comme base les expectorations négatives à la culture et on a comparé ces résultats avec ceux donnés pour les frottis correspondants par les centres de santé périphériques d'une part et par le laboratoire de référence d'autre part (Tableau 6).

Tableau 6

Erreurs par excès dans la lecture des frottis (préparés à partir de prélèvements d'expectorations négatifs à la culture) commises par les centres de santé périphériques et par le laboratoire de référence[a]

Centre	Nombre total de prélèvements d'expectorations négatifs à la culture	Lus comme frottis positifs par :	
		le centre de santé périphérique	le laboratoire de référence
A	306	5	4
B	233	8	1
C	159	7	7
D	156	2	2
E	108	12	2
F	111	3	1
G	100	1	1
H	84	0	1
I	196	0	0
Total	1453 (100 %)	38 (2,6 %)	19 (1,3 %)

[a] Source : Référence *5*.

Mille quatre cent cinquante-trois prélèvements d'expectorations se sont révélés négatifs à la culture, parmi lesquels 2,6 % avaient été rapportés comme positifs par les centres de santé. Les mêmes frottis ont été une nouvelle fois examinés par le laboratoire de référence, qui a trouvé 1,3 % de résultats positifs. La proportion de faux positifs est donc en moyenne plus importante pour les centres de santé périphériques que pour le laboratoire de référence. Néanmoins, une analyse plus détaillée montre que cette différence est attribuable principalement au centre (E). Une fois ce centre exclu de l'analyse, la proportion de faux positifs tombe à 1,9 %. Le taux de faux positifs obtenu avec la duplication de l'examen de frottis atteint 1,2 %, valeur à comparer avec la proportion de 1,3 % obtenue avec le réexamen des frottis (*5*).

Erreurs par défaut portant sur les prélèvements positifs à la culture

Pour évaluer l'importance des erreurs par défaut commises par les centres de santé périphériques, on a pris comme référence le nombre de prélèvements d'expectorations positifs à la culture et on a comparé ces résultats avec ceux donnés pour les frottis correspondants par les centres périphériques d'une part et par le laboratoire de référence d'autre part (Tableau 7).

Deux cent vingt-huit prélèvements d'expectorations se sont révélés positifs à la culture, parmi lesquels 87 (38,2 %) et 67 (29,4 %) avaient été signalés comme positifs respectivement par les centres de santé et le laboratoire de référence. Les centres de santé périphériques faisaient donc davantage d'erreurs par défaut que le laboratoire de référence (38,0 % contre 29,4 % respectivement). Cette différence était due principalement aux résultats médiocres de 2 centres (D et H). Une fois ces deux centres exclus de l'analyse, le taux d'erreurs par défaut devient pratiquement identique entre les centres périphériques et le laboratoire de référence : 23 % contre 26 % respectivement.

Tableau 7

Erreurs par défaut dans la lecture des frottis (préparés à partir de prélèvements d'expectorations positifs à la culture) commises par les centres de santé périphériques et par le laboratoire de référence[a]

Centre	Nombre total de prélèvements d'expectorations positifs à la culture	Lus comme frottis positifs par :	
		le centre de santé périphérique	le laboratoire de référence
A	101	27	26
B	21	7	8
C	23	7	5
D	22	19	9
E	15	6	6
F	16	5	4
G	15	7	5
H	10	8	3
I	5	1	1
Total	228 (100 %)	87 (38,2 %)	67 (29,4 %)

[a] Source : Référence *5*.

Les auteurs de l'étude ont conclu (*5*) que les erreurs par excès des microscopistes des centres périphériques ne posaient problème que dans un des 9 centres. Un complément de formation, une supervision ou d'autres mesures correctives devraient permettre de rectifier les insuffisances observées. Il en est de même pour les erreurs par défaut commises dans deux des centres, où une formation de type recyclage et une supervision appropriée s'imposent. La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus dans d'autres laboratoires spécialisés dans la tuberculose en Inde (*8,9*) a révélé des proportions comparables d'erreurs par excès et par défaut par rapport aux résultats de culture pris comme référence.

Les auteurs ont, en outre, conclu que le personnel non spécialisé des structures sanitaires polyvalentes est capable de réaliser de manière satisfaisante les examens microscopiques de frottis. En tenant compte de la brièveté de la période de formation habituellement reçue, on peut espérer qu'avec une supervision continue

et une formation de recyclage permettant un rattrapage, la qualité du travail de ces microscopistes puisse être maintenue à un niveau satisfaisant (voir « Quelles sont les principales causes de résultats faux positifs et faux négatifs pour les frottis d'expectorations ? », page …).

Dans une étude similaire menée en Algérie (*10*), les résultats concernant des frottis préparés et lus par du personnel non spécialisé dans un centre de santé périphérique étaient comparables à ceux fournis par un nouvel examen des mêmes frottis d'expectorations dans un laboratoire central. Ainsi, la double lecture de 104 frottis a donné 95 % de résultats identiques. Sur 86 frottis classés négatifs par le laboratoire central, 2 ont été lus comme positifs par le centre périphérique et, parmi les 18 frottis lus comme positifs par le laboratoire central, 3 ont été jugés négatifs par le centre de santé périphérique. Les auteurs recommandent de pratiquer la microscopie directe des frottis dans les centres de santé périphériques sous la supervision d'un laboratoire central. De plus, ils soulignent qu'il n'est pas très logique de s'efforcer d'obtenir des techniques diagnostiques plus raffinées ou plus précises tant que les services de santé ne sont pas en mesure de fournir un traitement approprié à tous les cas identifiés, ce qui est le but principal du dépistage.

Ces études sur le terrain ont montré toutes deux que la microscopie des frottis, pratiquée par des agents de santé non spécialisés, peut être fiable. La formation peut leur être donnée, même sur place, par des techniciens qualifiés. Cependant, pour obtenir un niveau satisfaisant de compétence, il faut assurer un recyclage de ceux dont les résultats sont inférieurs à la norme. Le réexamen des frottis et l'examen des frottis dupliqués, préparés à partir des mêmes prélèvements d'expectorations, sont des techniques précieuses pour la supervision et l'évaluation technique de la microscopie directe dans les centres de santé périphériques. A un stade ultérieur, lorsqu'on aura introduit la possibilité de réaliser des cultures, il faudra recourir à cette technique en tout premier lieu pour évaluer le diagnostic par examen microscopique direct des frottis, et seulement ensuite, si possible, pour porter un diagnostic clinique et évaluer l'action de la chimiothérapie.

Références

1. David HL. *Bacteriology of the mycobacterioses*. Atlanta, GA, US Department of Health, Education and Welfare, Communicable Disease Center, 1976:147.
2. de Carvalho E. Was leistet die mikroskopische Untersuchung, das Kulturverfahren und der Tierversuch bei der Ermittlung kleinster Tuberkelbazillenmengen im Untersuchungsmaterial? [How useful are microscopy, culture methods, and animal experiments in determining the smallest amounts of tubercle bacilli in samples?] *Zeitschrift für Tuberkulose*, 1932, 63:305–317.
3. Cruikshank DB. Bacteriology of tuberculosis. In: Sellors TH, Livingstone JL, eds. *Modern practice of tuberculosis. Vol. 1*. London, Butterworths, 1952:53–77.
4. Rao KP et al. Assessment of diagnosis of pulmonary tuberculosis by sputum microscopy in a district tuberculosis programme. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1971, 18:10–21.
5. Nagpaul DR et al. Case-finding by microscopy. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 61:148–158.
6. Toman K. Tuberculosis. The training of key-organizers. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1970, 43:165–169.
7. Nagpaul DR. Tuberculosis control teams. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1972, 19:3–11.
8. Holst E, Mitchison DA, Radhakrishana S. Examination of smears for tubercle bacilli by fluorescence microscopy. *Indian Journal of Medical Research*, 1959, 47:495–499.
9. Sikand BK, Ranga Rao R. A simple pre-treatment technique for sputum comprising the use of a combination of pancreatin and cetavlon for the routine cultivation of tubercle bacilli. *Indian Journal of Tuberculosis,* 1958, 5:76–86.
10. Boulahbal F, Mazouni L, Chaulet P. Prospective study of the organization and supervision of the bacteriological diagnosis of pulmonary tuberculosis in a case-finding network in Algeria. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1976, 51:313–321.

6. Quelles sont les principales causes de résultats faux positifs et faux négatifs pour les frottis d'expectorations ?

K. Toman[1]

Résultats faux positifs

Particules acidorésistantes autres que les bacilles tuberculeux

Il arrive qu'un prélèvement d'expectorations ou un frottis contienne des particules acidorésistantes autres que *Mycobacterium tuberculosis*, c'est-à-dire des particules qui, traitées par la méthode de Ziehl-Neelsen, retiennent le colorant rouge (carbolfuchsine) et résistent à la décoloration par l'acide et l'alcool. Ces particules rouges ressemblent parfois à des bacilles tuberculeux. Il peut s'agir notamment de particules alimentaires (cires ou huiles, par exemple), de précipités, d'autres micro-organismes, de matières inorganiques ou d'artéfacts (*1,6*).

Particules alimentaires. Pour éviter leur présence dans les expectorations, le patient doit se rincer la bouche avec de l'eau pure (sans utiliser de dentifrice ou de désinfectant) avant de produire les expectorations. Il est préférable que ce prélèvement d'expectorations soit recueilli avant qu'il n'ait pris un petit déjeuner.

Colorants précipités. Bien que les colorants précipités soient très faciles à distinguer des bacilles acidorésistants, ils peuvent gêner la lecture ou occasionnellement induire en erreur un microscopiste inexpérimenté. Ils peuvent être éliminés des solutions colorantes par filtration. Néanmoins, il est plus sûr d'utiliser des solutions fraîchement préparées et contenues dans des flacons soigneusement lavés plutôt que des solutions colorantes usagées.

Bacilles acidorésistants saprophytes. Ces bacilles sont présents naturellement dans le sol et dans l'eau et peuvent occasionnellement contaminer un prélèvement ou un frottis pendant son traitement. Cette contamination peut être évitée en utilisant de l'eau distillée conservée dans des récipients rigoureusement propres.

Mycobactéries non tuberculeuses et espèces du genre Nocardia. On peut parfois trouver ces espèces dans les expectorations. Quand elles sont à l'origine d'une maladie pulmonaire, elles peuvent être présentes en grand nombre.

Spores de Bacillus subtilis. Elles sont très rares, pour la plupart de forme ovoïde, et plus grandes que les bacilles tuberculeux.

Levures. Les levures peuvent se colorer légèrement en rouge. Après fixation thermique, elles peuvent se décomposer en groupes de granules volumineuses.

Fibres et pollens. Les fibres, et notamment les fibres de laine, de coton, de papier-filtre ou de bambou, se rencontrent en général isolément, le plus souvent dans un seul champ microscopique. On trouve à de rares occasions dans les prélèvements le pollen de certains résineux sous forme de courts bâtonnets cocciformes.

Eraflures de la lame. Des éraflures peuvent parfois retenir le colorant rouge et tromper les microscopistes débutants. Elles apparaissent ordinairement en rangées parallèles et sont en général plus longues que les BAAR, et ondulées. Elles sont faciles à identifier car on les trouve dans la couche inférieure de la lame, en dessous du frottis, et on peut les faire disparaître en réglant la mise au point sur les cellules (leucocytes, par exemple) du frottis.

[1] Décédé.

Contamination par transfert de bacilles d'un frottis à l'autre

Il peut arriver que des bacilles acidorésistants soient transférés accidentellement d'une lame positive à une lame négative, lorsque plusieurs lames sont traitées simultanément dans des cuves à coloration ou à décoloration. On peut éviter ce phénomène en traitant chaque lame séparément, par exemple sur un porte-lames. Une contamination peut aussi se produire lorsque l'anse métallique utilisée pour réaliser les frottis n'est pas correctement passée à la flamme. Ce type de contamination peut être évité en utilisant des bâtonnets en bois jetables pour réaliser les frottis.

Des bacilles acidorésistants peuvent aussi être transférés accidentellement si la baguette en verre ou le compte-gouttes utilisé pour appliquer l'huile à immersion sur la lame touche la surface d'une lame positive et entraîne un peu de matière sur la lame suivante. La même chose peut se produire si la lentille à immersion touche la lame ou si l'on utilise du papier buvard pour sécher consécutivement plusieurs frottis colorés. Par conséquent, le compte-gouttes d'huile ne devra pas toucher le frottis – il faudra laisser l'huile goutter librement sur la lame –, et l'objectif à immersion ne devra jamais entrer en contact avec la surface de la lame. Avant d'examiner un nouveau frottis, on devra essuyer soigneusement l'huile à immersion de l'objectif avec un papier spécial pour le nettoyage des lentilles ou un morceau de tissu de coton propre. On n'utilisera jamais de papier buvard, ou alors on prendra un nouveau papier pour chaque lame. Les lames ne devront pas servir plus d'une fois à la détection des BAAR.

Résultats faux négatifs

Les résultats faux négatifs (*1*-*6*) peuvent être dus à des déficiences dans la préparation, la coloration ou l'examen des frottis. Le recueil du prélèvement et la sélection ultérieure des particules d'expectorations sont de ces étapes essentielles dans la préparation des frottis et doivent bénéficier d'une attention particulière. La mauvaise qualité du prélèvement est la raison la plus courante d'obtention d'un résultat de frottis négatifs chez un patient atteint d'une tuberculose à frottis positifs. Les raisons les plus fréquentes de résultats faux négatifs sont exposées ci-après.

Recueil d'expectations correctement exécuté

On n'explique pas toujours clairement aux patients ce qu'est un prélèvement d'expectorations correct et comment en produire un. Il faut leur faire comprendre que la salive ou le mucus nasopharyngien ne conviennent pas pour l'examen. Il faut aussi encourager les patients à rester debout et leur donner assez de temps pour produire un crachat bronchique provenant « des profondeurs de la poitrine ». On leur demandera de prendre plusieurs respirations profondes, puis de tousser aussi vigoureusement et aussi profondément qu'ils le peuvent. En cas d'échec répété des tentatives, l'irritation de la surface interne de l'épiglotte ou de la trachée avec un écouvillon peut déclencher une forte toux accompagnée d'expectorations. Certains patients peuvent nécessiter la mise en oeuvre d'autres techniques pour stimuler la production d'expectorations, comme l'induction par aérosol, l'administration de bêta-antagonistes, l'aspiration gastrique et la bronchoscopie. On a montré que l'inhalation d'une solution saline hypertonique chaude (à 3 %), au moyen d'un nébuliseur, pouvait induire l'expectoration d'une quantité de matières suffisante pour l'analyse (*7*). Les prélèvements recueillis tôt le matin ont une plus grande probabilité de contenir des BAAR que ceux produits au cours de la journée. S'il est nécessaire de collecter des expectorations du début de la matinée, il faut remettre un crachoir au patient et lui demander de recueillir dedans les tout premiers crachats de la journée, avant la prise du petit déjeuner.

Conservation incorrecte des prélèvements d'expectorations et des frottis colorés

Les frottis colorés peuvent perdre leur coloration sous l'effet d'une exposition directe à la lumière du soleil, d'une irradiation (par une lumière ultraviolette, par exemple) ou d'une chaleur excessive, ou encore par suite d'une conservation trop prolongée (plus d'une semaine) dans des conditions chaudes et humides (*8*). Néanmoins, même après un mois de stockage sous un climat tropical, les prélèvements donnent à peu près le même taux de positivité des frottis ; tous les prélèvements soumis doivent donc être examinés.

Les lames colorées au fluorochrome perdent leur fluorescence au cours du stockage.

Mauvaise sélection des particules d'expectorations pour la préparation des frottis

On a plus de chances de trouver les bacilles tuberculeux dans des particules de matière rondes, de couleur gris verdâtre ou jaunâtre et de consistance épaisse et crémeuse (les « lentilles »). (Ces particules sont habituellement constituées de tissu caséeux mort, éliminé d'une cavité pulmonaire.) Si les expectorations ne sont pas traitées par une méthode spéciale de concentration comprenant une centrifugation, ces particules devront être soigneusement séparées du reste des expectorations et déposées sur une lame. On les distingue mieux dans les expectorations si on examine celles-ci sur fond sombre.

Réalisation défectueuse de la préparation des frottis ou de la coloration des lames

On peut aussi obtenir des résultats faux positifs lorsque :

- on a étalé une trop faible quantité d'expectorations sur la lame, si bien que le frottis est trop mince ;
- le frottis est trop épais, de sorte qu'il n'est pas suffisamment traversé par la lumière ;
- la lame a été surchauffée au moment de la fixation du frottis ;
- le frottis n'a pas été suffisamment fixé et des fragments de matière ont été entraînés lors du rinçage ;
- la coloration par la carbolfuchsine a duré trop peu de temps ou a fait l'objet d'une ébullition excessive ; ou
- la contre-coloration a été trop intense, si bien que les BAAR colorés sont obscurcis.

Réalisation défectueuse de l'examen de frottis

Si l'examen microscopique des frottis est effectué de façon non systématique ou trop rapidement, il peut arriver qu'un nombre trop restreint de champs soit examiné. On obtient aussi des résultats faux négatifs lorsque le microscopiste est incapable de distinguer les BAAR colorés en rouge en raison d'une mauvaise vision des couleurs ou d'autres problèmes visuels.

Autres causes de résultats erronés

Erreurs administratives

Les résultats erronés sont parfois imputables à des erreurs administratives. Parmi ces erreurs peuvent figurer :

- des erreurs d'identification des malades, des erreurs orthographiques sur leur nom ou encore des confusions concernant les noms ou les numéros de code des échantillons ou des lames ;
- des erreurs d'étiquetage des crachoirs (qui ont été identifiés sur le couvercle et non sur la face latérale, par exemple) ; et
- une déformation des résultats à l'enregistrement ou à la transcription.

Erreurs de lecture

Des erreurs de lecture et d'observation se produisent dans pratiquement toutes les activités cliniques et de laboratoire. La nature de ce phénomène, souvent appelé « facteur humain », est dans une large mesure inconnue. Néanmoins, dans certaines conditions, ce phénomène est mesurable. Le degré et la fréquence des erreurs – par excès, comme par défaut – varient d'une personne à l'autre et également au cours du temps pour un même individu.

La variation entre exécutants des résultats de la microscopie de frottis a été étudiée à plusieurs reprises et a souvent été trouvée relativement faible en comparaison, par exemple, de celle constatée pour la lecture des radiographies thoraciques (voir « Dans quelle mesure peut-on se fier à l'examen microscopique des frottis d'expectorations ? », page …, et « Dans quelle mesure peut-on se fier à la radiographie thoracique ? », page …). On a effectué plusieurs études comparant les résultats de différents lecteurs ayant examiné indépendamment des frottis préparés à partir des mêmes prélèvements d'expectorations. Lorsqu'on a

demandé aux lecteurs si le frottis était positif pour les bacilles acidorésistants, la fréquence de l'accord était de 93 %. Un tel degré d'accord n'a jamais été observé parmi les lecteurs de radiographies thoraciques, même en réponse à des questions très simples comme : « la radiographie pulmonaire est-elle normale ? » et « observe-t-on des cavernes ? » (voir « Dans quelle mesure peut-on se fier à la radiographie thoracique ? », page …).

Beaucoup d'erreurs de lecture pourraient être évitées si les microscopistes étaient correctement formés et fortement incités à rendre compte de ce qu'ils voient réellement (plutôt que de ce qu'ils pensent voir). Les biais de diagnostic en faveur de la présence d'une maladie – ou, dans le cas des patients sous traitement, en faveur de la guérison – sont une cause connue d'erreurs de lecture. Cependant, les divergences dans les résultats de la microscopie de frottis sont beaucoup plus fréquemment dues aux déficiences du recueil des expectorations et de la préparation des frottis qu'aux erreurs de lecture.

Références

1. Kubica Gp, Dye WE. *Laboratory methods for clinical and public health mycobateriology*. Atlanta, GA, United States Communicable Disease Center, Public Health Service, 1967 (Public Health Service Publication, No. 1547).
2. Smithwick RW. *Laboratory manual for acid-fast microscopy*. Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1976.
3. David HL. *Bacteriology of the mycobacterioses*. Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1976.
4. Takahashi S. *Handbook of direct smear examination of sputum for tubercle bacillus*. Tokyo, South-East Asian Medical Information Centre, 1975.
5. *Technical guide: sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low-income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
6. Weyer K et al. *Laboratory services in tuberculosis control. Part II: microscopy*. Geneva, World Health Organization, 1998 (document WHO/TB/98.258).
7. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 161:1376–1395.
8. Van Deun A et al. Reproductibility of sputum smear examination for acid-fast bacilli. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:823–829.

7. Quelles sont les principales conséquences de l'obtention de résultats faux positifs ou faux négatifs pour l'examen des frottis d'expectorations ?

T. Frieden[1]

Frottis faux positifs

Les principales conséquences de l'obtention de résultats faux positifs pour des frottis d'expectorations sont (*1-3*) :

Diagnostic erroné ou surdiagnostic de la tuberculose

Avec pour conséquences :

- *Placement inutile de patients et de leurs contacts sous chimiothérapie antituberculeuse, avec un risque de complications*. Des interactions médicamenteuses peuvent aussi poser problème si les patients et leurs contacts reçoivent d'autres médicaments.
- *Retard dans la pose d'un diagnostic correct*. Après l'obtention d'un résultat positif, le patient est placé sous chimiothérapie antituberculeuse, en général sans autre investigation diagnostique. Lorsque la réponse au traitement antituberculeux est lente à se manifester, de nombreux cliniciens attendent un à 2 mois ou plus avant d'envisager un diagnostic alternatif. Ce retard dans la pose d'un diagnostic correct peut conduire à une augmentation de la morbidité et de la mortalité dues aux maladies vraies non tuberculeuses.
- *Stress émotionnel*. De nombreux patients souffrent de stress émotionnel à la suite d'un tel diagnostic. Dans de nombreuses sociétés, être diagnostiqué comme tuberculeux entraîne encore une stigmatisation importante.
- *Gaspillage de médicaments*. Un examen d'expectorations faux positif aura notamment comme conséquence l'administration inutile d'antituberculeux.
- *Perte financière*. Tous les patients n'ont pas accès à un traitement gratuit. Un diagnostic faux positif peut donc impliquer une charge financière inutile pour le patient.
- *Perte de confiance potentielle des patients et de la communauté dans le programme de lutte antituberculeuse*. Les agents de santé doivent dire à la communauté et au patient que ce dernier doit poursuivre son traitement pendant 6 mois, faute de quoi il risque de tomber gravement malade ou même de mourir. Cependant, en cas de résultat faux positif chez un patient exempt de tuberculose, celui-ci peut interrompre le traitement antituberculeux après quelques semaines seulement et se sentir en pleine santé. Une telle situation peut réduire la probabilité que des patients véritablement tuberculeux sollicitent rapidement des soins et prennent leurs médicaments conformément aux prescriptions. La confiance de la communauté est importante pour une mise en oeuvre efficace du programme.
- *Evaluation et traitement inutiles d'enfants* si l'on entreprend un examen des contacts.

[1] Médecin, Stop TB, Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde.

Informations erronées sur les progrès ou l'issue du traitement

En conséquence :

- *Le traitement peut être poursuivi plus longtemps qu'il n'est nécessaire* en cas d'examens de suivi faux positifs.
- *Les patients peuvent être classés par erreur comme n'ayant pas répondu au traitement* et recevoir inutilement un schéma thérapeutique de retraitement.

Frottis faux négatifs

L'obtention de résultats de frottis faux négatifs peut avoir principalement les conséquences suivantes (*1-3*) :

- *Des patients tuberculeux peuvent ne pas être traités*, *d'où des souffrances supplémentaires, la propagation de la tuberculose et d'éventuels décès*. Faute de diagnostic et de traitement, la tuberculose peut devenir sévère et conduire à la destruction du parenchyme pulmonaire, avec une fibrose étendue. La perte résultant de la fonction pulmonaire sera plus importante que si l'on avait débuté le traitement à un stade plus précoce. La maladie peut alors aussi se propager à d'autres membres de la communauté.
- *Les patients, des médecins et la communauté peuvent perdre confiance dans le programme.*
- *Des patients infectieux peuvent recevoir un traitement inadéquat* (catégorie III de traitement au lieu de catégorie I, voir « Quelles sont les catégories de diagnostic et quelles sont les justifications de ces catégories ? », page …) *ou être traités sur une durée insuffisante* (dans le cas de frottis pratiqués à la fin de la phase intensive). Il peut en résulter l'apparition d'une pharmacorésistance, une rechute ou la propagation de la tuberculose. En cas de forte suspicion clinique d'une tuberculose, un traitement empirique peut être mis en place, mais à dose plus faible, car le patient est considéré comme frottis négatif. Cela peut conduire à un échec thérapeutique et éventuellement à l'émergence d'une pharmacorésistance.
- *Des investigations inutiles*. Les résultats faux négatifs de frottis d'expectorations peuvent amener à rechercher trop longtemps et sans nécessité d'autres maladies.
- *Perte financière*. Le retard dans le diagnostic de la tuberculose peut entraîner la réalisation de tests onéreux à la recherche d'autres pathologies.

Le personnel de laboratoire doit être convenablement formé, appuyé et supervisé de façon à effectuer de manière correcte et systématique la préparation, la coloration et la lecture des frottis d'expectorations en vue de détecter les bacilles acidorésistants. Le contrôle de la qualité des frottis est essentiel (*4*). L'exactitude des résultats est particulièrement importante dans les cas où le diagnostic de la tuberculose pulmonaire repose principalement sur l'examen de frottis d'expectorations.

Références

1. *RNTCP: module for laboratory technicians*. New Delhi, Ministry of Health and Family Welfare, Central Tuberculosis Division, 1997.
2. *Technical guide: sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low-income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
3. Weyer K et al. *Laboratory services in tuberculosis control. Part II: microscopy*. Geneva, World Health Organization, 1998 (document WHO/TB/98.258).
4. Nguyen TN et al. The importance of quality control of sputum smear microscopy: the effect of reading errors on treatment decisions and outcomes. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:483–487.

8. Quels sont les avantages et les inconvénients de la microscopie en fluorescence ?

K. Toman[1]

La microscopie en fluorescence a commencé à être appliquée à la recherche des bacilles acidorésistants dans les années 1930. Au début, les microscopes présentaient de nombreux défauts techniques : ils étaient difficiles à manipuler et devaient être utilisés dans une chambre noire. En raison de ces difficultés, la microscopie en fluorescence n'a pas bénéficié d'une large acceptation. Depuis, les microscopes ont fait l'objet d'améliorations substantielles et l'examen des frottis d'expectorations par microscopie en fluorescence est maintenant une méthode bien établie dans certains grands laboratoires.

Le principal avantage de la microscopie en fluorescence est qu'elle utilise un objectif de faible puissance (25×). Le champ d'observation est ainsi beaucoup plus grand que celui d'un microscope classique à champ clair, équipé d'un objectif à immersion : en microscopie en fluorescence, le champ d'observation mesure environ 0,34 mm², tandis que le champ observé à travers un objectif à immersion d'huile n'est que de 0,02 mm² approximativement. La microscopie en fluorescence permet donc d'explorer une même surface d'un frottis dans un temps beaucoup plus court que la microscopie classique après coloration par la technique de Ziehl-Neelsen. Un microscopiste peut examiner correctement au moins 100 frottis par jour par cette technique, contre seulement 30 à 40 frottis colorés par la méthode Ziehl-Neelsen (*1-3*).

Puisqu'on peut explorer dans le même temps environ 15 fois plus de champs par la microscopie en fluorescence que par la microscopie classique, la probabilité de trouver des BAAR, notamment lorsqu'ils sont peu nombreux dans le frottis, est plus élevée. Cette affirmation a été confirmée par une étude comparative de grande ampleur, qui a montré que la microscopie en fluorescence pratiquée pendant une minute donnait davantage de résultats vrais positifs – et pas plus de résultats faux positifs – que la microscopie classique pendant 4 minutes, en prenant comme référence les résultats de culture (*1*).

Un certain nombre d'études ont comparé les deux techniques. Dans le cadre d'un travail de recherche, on a examiné en double lecture 175 prélèvements d'expectorations (David et al., 1975, données non publiées). On a préparé des frottis dupliqués à partir de chaque prélèvement d'expectorations et on les a examinés indépendamment par microscopie classique et par microscopie en fluorescence. On a enregistré séparément les résultats obtenus avec chaque technique pour chaque paire de frottis et on les a utilisés pour construire une table de corrélation (Tableau 8). Les résultats identiques apparaissent sur la diagonale. Si l'on ne tient pas compte des différences de gradation des frottis positifs, 157 des 175 paires de frottis ont donné des résultats identiques, c'est-à-dire que l'accord est de 90 %.

Dans le cadre d'une autre étude comparant les deux techniques par rapport à la méthode par culture (*3*), on a recueilli 1383 prélèvements d'expectorations et, à partir de chacun de ces prélèvements, on a préparé une paire de frottis et on a effectué une culture. Les frottis ont été examinés de manière indépendante, l'un par microscopie classique de Ziehl-Neelsen et l'autre par microscopie en fluorescence (Tableau 9). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité de chacune des techniques par rapport à la culture. L'étude visait également à déterminer si la microscopie en fluorescence donnait des résultats faux positifs et, si oui, combien. Cette information était essentielle car il avait été avancé que les expectorations pouvaient souvent contenir des particules naturellement fluorescentes que l'on pourrait confondre avec des BAAR (*4*).

[1] Décédé.

Tableau 8

Corrélation entre les résultats de la microscopie en champ clair (technique de Ziehl-Neelsen) et de la microscopie en fluorescence

Microscopie de Ziehl-Neelsen		Microscopie en fluorescence		Total
		0 ou résultat douteux	Positif	
	0 ou résultat douteux	10	12	**116**
	Positif	6	53	**59**
	Total	**110**	**65**	**175**

Pour les besoins de la comparaison, les données du Tableau 9 sont présentées en deux tables séparées (Tableau 10). La comparaison des résultats positifs de l'examen microscopique en fluorescence d'une part et de l'examen microscopique après coloration de Ziehl-Neelsen d'autre part avec ceux de la culture montre un léger avantage en faveur de la microscopie en fluorescence. Sur les 655 prélèvements d'expectorations ayant donné des résultats positifs à la culture, 441 (67,7 %) étaient positifs à l'examen microscopique en fluorescence et 433 (66,1 %) à l'examen microscopique classique.

En ce qui concerne les résultats faux positifs, on n'a relevé pratiquement aucune différence entre les deux méthodes. Parmi les 456 résultats positifs de l'examen par microscopie en fluorescence des frottis d'expectorations, 15 (3,3 %) ont été confirmés par la culture, contre 14 (3,1 %) des 447 résultats positifs de l'examen par microscopie classique. En d'autres termes, 97 % des résultats positifs de l'une et l'autre technique étaient confirmés sans équivoque par la culture. Ainsi, les craintes d'une plus faible spécificité de la technique par fluorescence semblent ne pas être justifiées (*5*). Les examens ont été pratiqués par du personnel de laboratoire ordinaire, habitué à cette technique. Les résultats peuvent être considérés comme normaux pour des techniciens raisonnablement compétents. Des études plus récentes confirment l'obtention de résultats similaires en appliquant les deux méthodes dans les conditions de terrain. Il faut néanmoins veiller à ne pas prendre un petit nombre d'objets acidorésistants inorganiques pour un frottis positif douteux. En ce qui concerne les possibilités d'obtention de résultats faux positifs douteux en microscopie en fluorescence, il convient de retenir l'adage suivant : « tout ce qui brille n'est pas un BAAR ».

Les inconvénients de la microscopie en fluorescence résident dans les coûts relativement élevés d'un microscope complet et de son entretien. Néanmoins, dans les laboratoires centraux ou autres grands laboratoires, où la charge de travail dépasse l'activité de trois techniciens utilisant des microscopes classiques (par exemple plus de 100-150 lames/jour), il peut être moins onéreux d'employer à la place un seul microscope à fluorescence. Ce calcul vaut pour les endroits où les salaires des techniciens sont faibles, comme dans les pays en développement (*6*). Dans les pays où les salaires sont élevés, la microscopie en fluorescence est généralement moins coûteuse que la microscopie classique, même pour des volumes d'échantillons plus limités, car elle nécessite moins de personnel (*7,8*).

Un autre inconvénient de la méthode en fluorescence tient à ce que la manipulation et l'entretien de l'équipement optique nécessitent des compétences techniques très poussées. Les équipements de microscopie en fluorescence sont aussi moins robustes que les instruments classiques. Il faut de temps en temps remplacer certaines pièces, en particulier des lampes, qui peuvent être coûteuses et difficiles à se procurer, et effectuer occasionnellement des réparations. Il faut également disposer d'une alimentation en courant continu de tension standard, avec des fluctuations de tension extrêmement faibles. Ces exigences sont difficiles à remplir dans les pays en développement. Il convient de noter que les laboratoires de référence qui adoptent la microscopie en fluorescence doivent continuer à pratiquer la microscopie optique pour le contrôle de la qualité et la formation du personnel de terrain.

Tableau 9

Résultats de l'examen de 1383 prélèvements d'expectorations par microscopie en fluorescence (MF), par microscopie optique après coloration de Ziehl-Neelsen (ZN) et par culture[a]

Catégorie			Résultats des frottis		Prélèvements	
			MF	ZN	N°	%
1	Frottis	+	+	+	405	33,9
	Culture	+	+	–	36	
			–	+	28	
2	Frottis	+	+	+	11	1,2
	Culture	–	+	–	4	
			–	+	3	
3	Frottis	–	–	–	186	13,4
	Culture	+				
4	Frottis	–	–	–	681	51,5
	Culture	–				
	Cultures contaminées		–	–	29	
Total					1 383	100,0

[a] Source : Référence *3*.

Tableau 10

Comparaisons de la microscopie en fluorescence avec la culture et de la microscopie optique après coloration de Ziehl-Neelsen avec la culture

	Microscopie en fluorescence		Total
	+	–	
Culture +	441	214	655
Culture –	15	713	728
Total	**456**	**927**	**1383**

	Microscopie après coloration de Ziehl-Neelsen		Total
	+	–	
Culture +	433	222	655
Culture –	14	714	728
Total	**447**	**936**	**1383**

Références

1. Bennedsen J, Larsen SO. Examination for tubercle bacilli by fluorescence microscopy. *Scandinavian Journal of Respiratory Diseases*, 1966, 47 :114–120.
2. Smithwick RW. *Laboratory manual for acid-fast microscopy*, 2nd ed. Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, 1976.
3. Holst E, Mitchison DA, Radhakrishna S. Examination of smears for tubercle bacilli by fluorescence microscopy. *Indian Journal of Medical Research*, 1959, 47:495–499.
4. Ritterhoff RJ, Browman MG. Demonstration of tubercle bacilli by fluorescence miscroscopy. *American Journal of Clinical Pathology* (*Technical Section*), 1945, 9:39–41.
5. Mitchison DA. *Proceedings of the 6th International Congress of Tropical Medicine and Malaria, Lisbon*, *5–13 September 1958. Vol. 4*. Porto, Imprensa Portuguesa, 1959.
6. Mitchison DA. Examination of sputum by smears and culture in case finding. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 41:139–147.

7. Mitchison DA. Bacteriological aspects of mycobacterial infections. *British Medical Journal*, 1972, 1:424–425.
8. Mitchison DA. Bacteriology of tuberculosis. *Tropical Doctor*, 1974, 4:147–153.

9. Quel est le rôle de la culture mycobactérienne dans le diagnostic et la définition des cas ?[1]

A. van Deun[2]

Rôle de la culture mycobactérienne dans le diagnostic de la tuberculose

La probabilité de trouver des bacilles acidorésistants (BAAR) par examen microscopique d'un frottis d'expectorations est directement liée à la concentration de bacilles dans ces expectorations (voir « Combien y a-t-il de bacilles dans un échantillon d'expectorations dont les frottis sont positifs à l'examen microscopique ? », page …, et « Dans quelle mesure peut-on se fier à l'examen microscopique des frottis ? », page …). A des concentrations inférieures à 1000 organismes par ml, la probabilité d'observer des bacilles chute à moins de 10 %. En comparaison, la culture mycobactérienne peut détecter des concentrations beaucoup plus faibles de BAAR, la limite de détection se situant autour de 100 organismes par ml. En outre, la culture permet d'identifier les espèces mycobactériennes d'après leurs propriétés biochimiques et autres. La microscopie de frottis ne peut différencier de manière fiable les diverses mycobactéries pathogènes et non pathogènes, qui sont toutes acidorésistantes et morphologiquement analogues. Il semble donc que, pour le diagnostic de la tuberculose, les méthodes utilisant la culture offrent une sensibilité et une spécificité bien meilleures que la microscopie de frottis.

Dans la pratique, cependant, l'efficacité diagnostique d'une méthode quelconque sera aussi influencée par la sensibilité de cette méthode aux erreurs techniques et aux conditions dans lesquelles elle est mise en oeuvre. Dans le cas de l'examen microscopique des frottis pour recherche de BAAR, les erreurs techniques ne parviennent presque jamais à entamer la très forte spécificité (voir également « Dans quelle mesure peut-on se fier à l'examen microscopique des frottis ? », page …). En raison de sa grande sensibilité, la culture de *Mycobacterium tuberculosis* peut plus facilement avoir sa spécificité amoindrie par contamination : diverses manipulations peuvent entraîner un transfert de bactéries d'échantillons positifs à des échantillons négatifs. Pour étudier l'ampleur de ce problème dans les laboratoires collaborateurs d'Afrique orientale du British Medical Research Council, des prélèvements d'expectorations positifs, marqués par une souche monorésistante à la rifampicine, ont été mélangés à des échantillons négatifs. Cette souche exceptionnelle a pu être retrouvée ultérieurement dans près de 1 % des prélèvements trouvés négatifs (*1*). Même si l'on suppose un taux de positivité vrai d'environ 25 % dans ces séries, cela signifie que 1,6 à 4,7 % des isolements de culture sont en fait constitués de faux positifs. Plus récemment, à l'aide de techniques d'empreinte digitale d'ADN, on a trouvé à plusieurs reprises des pourcentages similaires de contamination croisée dans des laboratoires d'analyses courantes de pays où la tuberculose est faiblement prévalente (*2,3*).

Dans les pays de forte prévalence de la tuberculose, la spécificité de l'examen microscopique des frottis peut ainsi être supérieure à celle de la culture. Cela peut valoir même pour le diagnostic de la tuberculose (*4*), car les BAAR mis en évidence dans les frottis directs devraient invariablement correspondre à des bacilles de *M. tuberculosis*, même dans les zones fortement touchées par le VIH (*5*). A l'opposé, dans les pays où la

[1] D'après le chapitre de K. Toman de la première édition.

[2] Service de Mycobactériologie, Institut de Médecine tropicale, Anvers, Belgique.

tuberculose est faiblement prévalente, la culture (ou une autre méthode d'identification des espèces) sera souvent indispensable pour différencier la tuberculose d'autres maladies mycobactériennes.

En outre, dans ces mêmes pays, les malades ont souvent peu accès aux services de santé pour des raisons géographiques, financières ou culturelles et ont fréquemment atteint un stade avancé et cavitaire de la maladie. La concentration de bacilles dans les expectorations est, dans une large mesure, déterminée par le type de lésion pulmonaire dont proviennent les bacilles. Ainsi, une cavité d'environ 2 cm de diamètre (ouverture dans une bronche) peut contenir quelque 100 millions de bacilles tuberculeux, tandis qu'une lésion modulaire non cavitaire de la même dimension ne contient que 100 à 1000 bacilles (*6*). Les expectorations de patients présentant des cavités pulmonaires tuberculeuses, qui contiennent des particules nécrosées molles renfermant un nombre énorme de bacilles, seront presque invariablement trouvées positives par la microscopie directe de frottis. A l'inverse, les expectorations provenant de patients avec des lésions modulaires et encapsulées ne libérant que de faibles quantités de bacilles donneront généralement des résultats négatifs à l'examen microscopique. Cet aspect de la sensibilité en rapport avec la pathologie a été clairement mis en évidence par une étude de Kim et al. (*7*), comparant la gravité radiologique et l'étendue de tuberculoses positives à la culture, avec les résultats de l'examen microscopique d'expectorations concentrées (Figure 1).

Compte tenu de tout cela, il est facile de comprendre que la différence de sensibilité entre la culture et la détection au microscope se manifestera plus fortement dans le cadre de la détection active des cas ou des enquêtes. On rencontrera alors beaucoup plus de cas moins graves ou même subcliniques et une moindre proportion de cas ayant atteint le stade cavitaire, avec un grand nombre de bacilles. Cette situation est illustrée par une comparaison du rendement de la microscopie par rapport à la culture, réalisée par l'Institut national de la Tuberculose de Bangalore, en Inde, à partir de diverses études et enquêtes. Alors que la microscopie ne pouvait détecter que 40 à 50 % des cas trouvés positifs à la culture dans les enquêtes, son rendement passait à environ 85 % chez les personnes ayant signalé des symptômes pulmonaires (*8*).

Sous réserve d'une mise en oeuvre technique rigoureuse, la microscopie de frottis peut encore fournir un rendement diagnostique élevé dans un contexte de comorbidité avec le VIH (*9,10*) (voir également « En quoi le diagnostic de la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH diffère du diagnostic de cette maladie chez les personnes non infectées par ce virus ? », page ...). La sensibilité comparée de la culture par rapport à la microscopie est illustrée par le Tableau 11 ci-après, tiré d'une publication de Urbanczik (*11*). Depuis, des taux de détection encore plus élevés (plus de 80 %) ont été rapportés dans des zones de forte prévalence de la TB, y compris des zones gravement touchées par le VIH (*5,10*).

Il ressort donc que le rendement de la microscopie par rapport à la culture est hautement variable dans la pratique. Certaines des variations observées peuvent s'expliquer par des différences entre les populations (pays de forte prévalence contre pays faiblement touchés, présentation précoce ou tardive des cas) et par les spécificités des techniques utilisées (microscopie en fluorescence ou méthode de concentration, par exemple). Certaines autres doivent être imputées à une mauvaise exécution des tests.

Malgré sa grande sensibilité, la culture ne présente parfois par d'intérêt particulier pour l'examen des personnes qui se présentent spontanément avec des symptômes respiratoires. Dans les pays de forte prévalence de la TB, avec ou sans présence du VIH, si l'on suppose une application correcte des deux méthodes, le gain de la culture par rapport à la microscopie est estimé à environ 25 % (*12*). Dans les pays de faible prévalence de la tuberculose, ce gain sera plus important et pourra éventuellement conduire à un doublement de la proportion de patients donnant des résultats bactériologiques positifs. De plus, la culture comporte l'avantage supplémentaire de permettre l'identification des espèces mycobactériennes, ce qui est impossible en microscopie.

Ainsi, du point de vue bactériologique, on peut distinguer deux catégories principales de patients : l'une beaucoup plus contagieuse, rejetant des bacilles tuberculeux en grand nombre dans presque tous les échantillons d'expectorations et facile à détecter par microscopie, et l'autre, nettement moins contagieuse, rejetant un faible nombre de bacilles et habituellement indétectable, sauf par culture. Comme indiqué précédemment, les patients appartenant à la deuxième catégorie peuvent ne rejeter des bacilles que de façon intermittente (voir « Quel rendement supplémentaire obtient-on quand on répète les examens d'expectorations par microscopie de frottis et par culture ? », page …). A l'évidence, ces deux catégories diffèrent aussi notablement sur les plans clinique et épidémiologique.

Résultat de l'examen des expectorations et pronostic clinique

Le pronostic est généralement plus favorable pour les patients atteints de lésions pulmonaires qui rejettent des bacilles en nombre limité, détectables seulement par culture, que pour ceux dont les frottis sont positifs. Dans le sud de l'Inde, dans le cadre d'une enquête épidémiologique renouvelée à intervalles, on a étudié le devenir des cas nouvellement découverts (*13,14*). Parmi les patients frottis négatifs (deux prélèvements) mais positifs à la culture, au moment de la détection de leur maladie, plus de la moitié étaient classés comme guéris (c'est-à-dire négatifs à la fois à l'examen de frottis et à la culture) au bout de 18 mois et deux tiers environ au bout de 3 ans. En outre, l'excès de mortalité en pourcentage représentait environ un tiers de l'excès de mortalité pour les cas frottis positifs. Ainsi, même dans les conditions de vie d'une population rurale très pauvre et en l'absence de traitement, le pronostic des patients négatifs à l'examen de frottis et positifs à la culture était relativement favorable.

Même si l'on savait que la mortalité est plus faible chez les cas frottis négatifs, on considérait ces cas comme des stades précoces de la maladie, et on supposait qu'ils se détérioraient ensuite davantage et devenaient plus tard frottis positifs. Pour prévenir cette évolution, on a souvent considéré comme important de dépister « précocement » les malades, c'est-à-dire à un stade où la maladie est peu étendue et où la ou les lésion(s) renferme(nt) probablement peu de bacilles, décelables uniquement par culture. On supposait aussi que ces patients étaient rarement symptomatiques et que le meilleur moyen de les dépister était la radiographie de masse systématique. A la surprise du corps médical, cette hypothèse n'a pas résisté à l'épreuve du temps.

Figure 1

Pourcentage de cas frottis positifs parmi l'ensemble des patients atteints de tuberculose pulmonaire positifs à la culture, en fonction du degré de gravité de la maladie d'après la radiographie thoracique[a]

Degré de gravité minimal de la maladie (n = 81)
Tuberculose modérément avancée, non cavitaire (n = 157)
Tuberculose très avancée, non cavitaire (n = 88)
Tuberculose modérément avancée, cavitaire (n = 131)
Tuberculose très avancée, cavitaire (n = 520)
Effectif total de la cohorte (n = 977)

Pourcentage

[a] Source : Référence *7*.

Tableau 11

Pourcentage de cas frottis positifs parmi l'ensemble des cas de tuberculose pulmonaire positifs à la culture[a]

Pays/région	Année	Pourcentage de cas frottis positifs et positifs à la culture
Etats-Unis d'Amérique	1976	62
Etats-Unis d'Amérique	1975	22
Etats-Unis d'Amérique	1976	43
Afrique/Europe	1980	53 (Ziehl-Neelsen)
Asie/Etats-Unis d'Amérique	1980	63 (fluorescence)
Etats-Unis d'Amérique	1975	24
Royaume-Uni	1992	53
Allemagne	(pas de date)	54
Etats-Unis d'Amérique	1977	50
Etats-Unis d'Amérique	1980	25
Allemagne	(pas de date)	37

[a] Modifié d'après la référence *11*.

Dans le cadre d'une étude longitudinale menée avec soin (voir « Comment la tuberculose pulmonaire apparaît-elle, évolue-t-elle et peut-elle être décelée à un stade précoce ? », page …), la population d'un district de ce qui était alors la Tchécoslovaquie a été soumise à des examens radiologiques et bactériologiques à intervalles de 2 à 3 ans (*15*). La couverture de la population participant à l'étude était quasiment complète (95 %). A chaque tournée, on a dépisté un nombre notable de nouveaux malades qui présentaient des lésions radiographiques de faible ampleur et étaient positifs à la culture, mais négatifs à l'examen microscopique de frottis (prélèvements recueillis sur 3 jours consécutifs). Tous ces malades ont été immédiatement placés sous traitement antituberculeux, lequel traitement a réussi. Selon l'hypothèse précédente, on avait ainsi empêché la détérioration de l'état des patients et le développement de tuberculoses avancées à frottis positifs. On s'attendait donc à ce que la fréquence des nouveaux cas frottis positifs diminue en conséquence rapidement. Cependant, à la surprise des chercheurs, le dépistage intensif des cas et les mesures thérapeutiques n'eurent que peu d'effets. Malgré l'ampleur des efforts et entre deux tournées d'examen, on continuait de dépister une forte proportion des nouveaux cas déjà parvenus à un stade avancé et frottis positifs.

Cette étude et d'autres ont ainsi montré que le développement de nouveaux cas de tuberculose frottis positifs ne passe pas nécessairement par un stade précoce frottis négatifs (voir « Comment la tuberculose pulmonaire apparaît-elle, évolue-t-elle et peut-elle être décelée à un stade précoce ? », page …). Il a également été prouvé que le pronostic des patients qui présentent des lésions et fournissent des frottis négatifs, mais des cultures positives, est bien meilleur qu'on ne le supposait auparavant, ces lésions guérissant ou n'évoluant pas dans la plupart des cas. Seuls quelques-uns de ces patients voient leur état se détériorer, et la mise en oeuvre de méthodes de dépistage plus sensibles, comme la culture mycobactérienne, ne permettrait donc de prévenir qu'un petit nombre de cas frottis positifs.

Résultat de l'examen des expectorations et contagiosité

Du point de vue épidémiologique également, la différence entre les deux types de cas est frappante. Les patients qui sont sans conteste frottis négatifs sont substantiellement moins contagieux que les patients frottis positifs. Ceci n'est pas surprenant, compte tenu de l'énorme différence entre les quantités de bacilles rejetées par les deux catégories de patients. Le risque d'exposition à partir de sources infectieuses frottis positifs est majoré entre autres par le fait que les malades concernés toussent en général plus fréquemment et plus violemment (*16*). Par exemple, pour les contacts dans les foyers des patients frottis négatifs, mais positifs à la culture, l'excès de risque infectieux ne représente qu'une faible fraction de celui encouru par les contacts dans les foyers des patients frottis positifs. L'excès de risque est le risque supplémentaire, par rapport au risque de base, d'exposition au voisinage extradomiciliaire immédiat. Le risque de base est naturellement plus élevé en conditions de surpeuplement et de logement insalubre qu'en moyenne pour la population totale – valeur moyenne souvent utilisée à tort pour les comparaisons. En outre, le risque pour les membres des foyers de contracter la maladie au contact de personnes frottis négatives, mais positives à la culture, ne représente que 10 à 20 % environ de celui encouru par les contacts dans les foyers des personnes frottis positives (*17,18*) (voir « Quel est le rôle du dépistage par examens radiologiques périodiques de masse dans la lutte contre la tuberculose ? », page …). Ces résultats ont été confirmés par des études d'empreinte digitale de l'ADN, portant sur les relations de parenté entre des souches de *M. tuberculosis* isolées à San Francisco, aux Etats-Unis d'Amérique, de 1991 à 1996 : la transmission de la maladie n'a pu être attribuée que pour 17 % seulement aux cas indicateurs frottis négatifs, et positifs à la culture (*19*).

Le dépistage des patients dont les lésions abritent et rejettent de faibles quantités de bacilles semble ainsi être relativement peu prioritaire dans la lutte contre la tuberculose. Si l'on s'efforce d'identifier ces patients dans le cadre des programmes de lutte antituberculeuse, cela ne doit jamais se faire aux dépens de la priorité essentielle du dépistage des cas, c'est-à-dire de l'identification des sources de contamination. Au vu de tous les chiffres mentionnés jusqu'à présent, il est certain que, dans les pays de forte prévalence, plus de 90 % des sources de contamination pourraient être détectées par des examens microscopiques bien exécutés.

Il existe d'autres raisons à la moindre utilisation de la culture mycobactérienne dans le diagnostic de la tuberculose. Dans les pays de forte prévalence, les moyens pour pratiquer les cultures sont rares et difficiles à mettre en place, en raison de contraintes financières et techniques. La culture mycobactérienne sur des

milieux classiques (milieu de Löwenstein-Jensen à base d'oeuf, milieu de Middlebrook à base d'agar-agar) revient 5 à 10 fois plus cher par échantillon que la microscopie de frottis. L'équipement nécessaire et le personnel formé à cette technique sont souvent plus difficiles à se procurer. Même les centres qui disposent de moyens pour réaliser des cultures utilisent principalement cette méthode pour confirmer le diagnostic de cas déjà traités contre la tuberculose. En effet, il faut à la plupart des cultures environ 3 semaines pour devenir positives, de sorte que le délai d'obtention des résultats de la culture mycobactérienne classique est au moins d'un mois. Les cliniciens n'attendront pas ces résultats, notamment parce qu'une faible proportion des cas donne des cultures négatives et n'est diagnostiquée qu'à la radiographie. Le diagnostic radiographique comme composante d'un algorithme de diagnostic systématique sera ainsi automatiquement préféré à la culture (voir « Quels sont les mérites respectifs de la radiographie pulmonaire et de l'examen des expectorations (microscopie des frottis et culture) pour le dépistage de la tuberculose chez les nouveaux malades se présentant aux consultations en raison de symptômes pulmonaires persistants ? », page …). Si l'on utilise des milieux liquides modernes et des systèmes de détection de la croissance bactérienne plus sensibles, les résultats des cultures positives peuvent être disponibles plus tôt, soit en l'espace d'une à deux semaines. Cependant, les systèmes disponibles dans le commerce pour ces analyses sont coûteux à installer et à faire fonctionner et exigent un niveau élevé de compétence technique. En outre, l'évaluation diagnostique par un algorithme standard aboutit généralement à une mise en route du traitement au moins aussi rapidement et à un coût bien moindre que celle s'appuyant sur une culture effectuée avec ces systèmes.

Pour toutes ces raisons, la culture mycobactérienne ne prend de l'importance dans le diagnostic de la tuberculose que lorsque la prévalence de la tuberculose diminue. A mesure que celle-ci décline, la probabilité pour que les cliniciens suspectent cette maladie et leurs capacités à la reconnaître diminuent aussi, de sorte que, même tardif, le résultat de la culture sera utile. Les cas présentent des formes moins graves, avec comme conséquence une proportion moindre de tuberculeux frottis positifs. D'autres mycobactéries moins pathogènes deviennent des agents étiologiques relativement plus fréquents, ce qui rend l'identification des diverses espèces de BAAR indispensable. Enfin, le déclin de la tuberculose s'accompagne généralement de progrès économiques, ce qui facilite l'installation d'équipements et une utilisation optimale de la culture.

Tant que la tuberculose est fortement prévalente, le rôle de la culture mycobactérienne reste secondaire devant celui de l'examen microscopique soigneux des frottis et du diagnostic radiographique/clinique. Lorsqu'on dispose de la technique de culture, il faut l'utiliser pour les tuberculoses extrapulmonaires pour lesquelles il est facile de pratiquer une ponction ou une biopsie, par exemple les tuberculoses ganglionnaires. Chez les patients positifs pour le VIH, notamment, cet examen permet de réduire grandement les erreurs de diagnostic et de traitement. La culture reste également indispensable pour les tests de sensibilité dans le cadre de la surveillance de la pharmacorésistance.

Rôle de la culture mycobactérienne dans la classification des cas de tuberculose

La culture mycobactérienne est utile pour la confirmation définitive des cas de tuberculose. Cependant, dans les conditions programmatiques, ce rôle peut être dans une large mesure repris par la microscopie. Les enquêtes longitudinales menées dans le sud de l'Inde (*15*), qui donnent un aperçu des différences de survie, ont également été analysées sous cet angle. Des cultures et des examens microscopiques de frottis ont été effectués chez toutes les personnes considérées comme probablement atteintes d'une tuberculose active d'après la radiographie de dépistage, avec un suivi de l'évolution en l'absence de traitement. A condition de respecter un seuil de positivité de plus de 3 BAAR par frottis, 10 % seulement des cas frottis positifs n'ont pas donné de culture permettant la croissance de *M. tuberculosis*. A l'inverse, près de 2 cas radiologiques sur 3 n'ont pu être confirmés par culture, et n'ont pas non plus fourni d'autre preuve d'une tuberculose évolutive. Des études ultérieures (*20*) ont confirmé la fiabilité de la microscopie de frottis comme substitut de la culture pour la classification des cas de tuberculose, avec une proportion de cas frottis positifs donnant des cultures négatives de 3 à 6 % seulement. Nombre des faux positifs apparents obtenus en microscopie peuvent être dus au traitement, car un nouveau contrôle des lames confirme souvent la présence de BAAR (non viables).

Les définitions des cas de tuberculose pulmonaire « à frottis positifs » et « à frottis négatifs » prennent en compte la sensibilité limitée de la microscopie de frottis. En même temps, elles soulignent l'importance essentielle des cas de tuberculose pulmonaire frottis positifs dans la lutte antituberculeuse.

La culture peut être plus utile pour la définition de la guérison, de l'échec thérapeutique et de la rechute. Plusieurs études, par exemple celle de Al-Moamary et al. (*21*), ont attesté le temps de retard entre la conversion des frottis de positifs à négatifs par rapport aux résultats de la culture (Figure 2).

Dans les expectorations de certains patients, des bactéries non viables restent visibles au microscope, même après 5 mois ou plus de traitement. Dans une étude menée par Rieder (*22*), seuls 2 cas frottis positifs à 5 mois ou plus sur 8 nécessitaient un retraitement. La culture permet une classification plus exacte de tels cas, mais ne constitue pas une solution pratique dans la plupart des endroits : à des fins programmatiques, l'échec thérapeutique est défini comme la présence de bacilles après 5 mois de traitement ou plus. Les erreurs de laboratoire sont une autre cause de résultats positifs pour les frottis et négatifs pour la culture.

Par ailleurs, en l'absence de culture, certains échecs thérapeutiques passeront inaperçus, en particulier si les examens microscopiques ne sont pas très bien pratiqués. Les patients concernés peuvent alors présenter une « rechute » précoce. La classification d'après l'examen microscopique de frottis des cas d'échec et de rechute est donc moins fiable. Néanmoins, compte tenu de la rareté et de la complexité des installations, et aussi des délais nécessaires pour obtenir les résultats de culture, les définitions de la guérison, de l'échec thérapeutique et de la rechute reposent principalement sur l'examen des frottis, la culture étant considérée comme une option lorsqu'elle est disponible.

Figure 2
Conversion des frottis et des cultures chez des patients présentant au départ une tuberculose pulmonaire à frottis positifs[a]

Pourcentage de patients négatifs (cumulatif)

Culture

Frottis

Nombre de semaines écoulées jusqu'à la conversion

[a] Source : Référence *21*.

Références

1. Aber VR et al. Quality control in tuberculosis bacteriology. 1. Laboratory studies in isolated positive cultures and the efficiency of direct smear examination. *Tubercle*, 1980, 61:123–133.
2. Burman WJ et al. The incidence of false-positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 155:321–326.
3. Frieden TR et al. The molecular epidemiology of tuberculosis in New York City: the importance of nosocomial transmission and laboratory error. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:407–413.
4. Levy H et al. A re-evaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Chest,* 1989, 95:1193–1197.
5. Githui W et al. Cohort study of HIV-positive and HIV-negative tuberculosis, Nairobi, Kenya: comparison of bacteriological results. *Tubercle and Lung Disease*, 1992, 73:203–209.
6. Canetti G. *The tubercle bacillus in the pulmonary lesion; histobacteriology and its bearing on the therapy of pulmonary tuberculosis*. New York, Springer, 1955.
7. Kim TC et al. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pre-treatment and positive smears post-treatment. *American Review of Respiratory Disease*, 1984, 129:264–268.
8. Rao KP et al. Some operational factors influencing the utility of culture examination in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 34:589–604.
9. Smith RL et al. Factors affecting the yield of acid-fast sputum smears in patients with HIV and tuberculosis. *Chest*, 1994, 106:684–686.
10. Karstaedt AS et al. The bacteriology of pulmonary tuberculosis in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:312–316.

11. Urbanczik R. Present position of microscopy and of culture in diagnostic mycobacteriology. *Zentralblatt fur bakteriologie Mikrobiologie und Hygiene. Series A*, 1985, 260:81–87.
12. Mitchison DA. Organisation of laboratory services for tuberculosis in developing countries. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1982, 57:142–149.
13. Narain R et al. Problems in defining a "case" of pulmonary tuberculosis in prevalence surveys. *Bulletin of the World Health Organization*, 1968, 39:701–729.
14. National Tuberculosis Institute, Bangalore. Tuberculosis in a rural population of South India: a five-year epidemiological study. *Bulletin of the World Health Organization*, 1974, 51:473–488.
15. Styblo K et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961–64). *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:819–874.
16. Loudon RG, Spohn SK. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1969, 99:109–111.
17. Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *American Review of Respiratory Disease*, 1969, 54:724–732.
18. Grzybowski S, Allen EA. The challenge of tuberculosis in decline. *American Review of Respiratory Disease*, 1964, 90:707–720.
19. Behr MA et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*, 1999, 353:444–449.
20. Chan W et al. Bacteriological measures for the detection of cases of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, 45:551–558.
21. Al-Moamary MS et al. The significance of the persistent presence of acid-fast bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis. *Chest*, 1999, 116:726–731.
22. Rieder HL. Sputum smears conversion during directly observed treatment for tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease,* 1996, 77:124–129.

10. Quelle probabilité a-t-on d'obtenir une culture négative à partir d'un prélèvement d'expectorations trouvé positif à l'examen microscopique de frottis ?

K. Toman[1]

Dans le cadre d'une étude sur l'efficacité des méthodes bactériologiques dans les conditions du programme de lutte antituberculeuse à Singapour (*1*), 1162 nouveaux malades présentant des signes cliniques et radiologiques évocateurs de tuberculose ont fait l'objet des examens suivants.

Pour chaque sujet, deux échantillons d'expectorations ont été recueillis – soit un échantillon par jour pendant deux jours consécutifs – en présence d'un « superviseur » formé. Tous les prélèvements ont été examinés d'une manière indépendante par microscopie directe dans un laboratoire et par culture dans un autre laboratoire (il était donc pratiqué un frottis et une culture de chaque prélèvement d'expectorations). Sur les 1162 sujets, 500 présentaient un frottis positif pour l'un ou l'autre des prélèvements, comme indiqué ci-après.

	Nombre de nouveaux malades frottis positifs pour les bacilles acidorésistants
Résultats positifs pour le premier prélèvement	428
Autres résultats positifs pour le deuxième prélèvement	72
Total	500

Les résultats des deux cultures concernant les sujets dont les frottis étaient positifs figurent dans le Tableau 12. Chez 17 de ces 500 sujets, soit moins de 4 %, les résultats positifs de l'examen de frottis n'ont pas été confirmés par les deux cultures. En supposant que les cultures contaminées aient toutes été négatives, la proportion des résultats positifs non confirmés atteindrait tout au plus 6 %. Une analyse ultérieure (ne figurant pas sur le Tableau) a montré que, sur les 115 sujets dont un seul des deux frottis avait été trouvé positif, 101 (près de 90 %) ont fourni une culture positive, confirmant qu'ils excrétaient des bacilles tuberculeux.

De ces résultats, les auteurs ont conclu que, lorsque les bacilles tuberculeux étaient identifiés à l'examen de frottis, la culture des deux prélèvements d'expectorations confirmait les résultats positifs de la microscopie de frottis, sauf dans un très faible pourcentage de cas, et que, par conséquent, la confirmation par culture d'un résultat positif reposant sur deux examens de frottis n'apparaissait pas nécessaire. Ceci est spécialement vrai pour les populations présentant une forte prévalence de la tuberculose, parmi lesquelles les malades ne se tournent vers un médecin que lorsqu'ils manifestent une hémoptysie ou des symptômes pulmonaires prolongés tels qu'une toux productive.

[1] Décédé.

Tableau 12
Résultats des cultures réalisées sur deux prélèvements d'expectorations consécutifs chez 500 sujets récemment trouvés frottis positifs pour les bacilles acidorésistants

	Nombre de patients	%
Nombre total de patients examinés	500	100
Confirmés par la première culture	399	80
Confirmés par la seconde culture (autres résultats positifs)	73	14
Contamination (les deux cultures)	11	2
Absence de confirmation par l'une ou l'autre des cultures	17	4

L'obtention d'un résultat de culture négatif pour un prélèvement contenant des bacilles tuberculeux peut avoir des causes diverses. Chez les patients sous traitement, les organismes peuvent perdre leur capacité à se développer sur un milieu de culture et être pratiquement morts. Les patients traités par un schéma thérapeutique contenant de la rifampicine deviennent souvent négatifs à la culture au bout de 3 semaines de traitement environ, alors que leurs expectorations peuvent encore donner des frottis positifs : les bacilles sont morts ou non viables. Chez des patients jamais traités, il est possible que les prélèvements d'expectorations aient été exposés à la lumière du soleil ou à la chaleur, conservés trop longtemps, desséchés ou contaminés. Une décontamination trop poussée avant l'ensemencement, une surchauffe pendant la centrifugation, un milieu de culture inadapté ou une incubation mal effectuée peuvent aussi être à l'origine d'un résultat négatif de la culture. Dans certains cas rares, la positivité des frottis peut être due à une mycobactérie non tuberculeuse.

La probabilité d'obtenir une culture positive chez des patients dont les deux prélèvements d'expectorations ont donné un résultat négatif à l'examen microscopique de frottis pose un problème tout à fait différent, traité sous le titre « Quel est le rôle de la culture mycobactérienne dans le diagnostic et la définition des cas ? » (page …).

Référence

1. Chan W et al. Bacteriological measures for the detection of cases of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, 45:551–558.

11. Quel rendement supplémentaire obtient-on lorsqu'on répète les examens d'expectorations par microscopie directe et par culture ?

A. Harries[1]

Des études ont été effectuées dans le cadre du Programme national de lutte antituberculeuse de l'Inde (*1,2*) pour déterminer le rendement en cas supplémentaire obtenu en recueillant 8 échantillons d'expectorations chez chacun des sujets et en soumettant tous ces prélèvements à la fois à un examen microscopique de frottis et à une culture (voir également « Quels sont les mérites respectifs de la radiographie pulmonaire et de l'examen des expectorations (microscopie directe et culture) pour le dépistage de la tuberculose chez les nouveaux malades se présentant aux consultations en raison de symptômes pulmonaires persistants ? », page …).

Pour chacune des 194 personnes présentant des opacités radiologiques anormales et se plaignant de symptômes respiratoires persistants évocateurs de tuberculose, on a soumis 8 prélèvements successifs d'expectorations (4 recueillis sur place et 4 produits au réveil et recueillis par un visiteur à domicile), en même temps, à un examen microscopique de frottis (méthode de Ziehl-Neelsen) et à une culture. On a ainsi examiné 1552 échantillons, chacun de manière indépendante, le technicien de laboratoire exécutant l'examen ne connaissant ni les personnes concernées, ni les résultats antérieurs. On a trouvé des bacilles tuberculeux dans les expectorations de 75 sujets (Tableau 13).

Le Tableau 14 présente le rendement de dépistage des nouveaux cas, fourni par l'examen du premier prélèvement et des suivants, dans l'ordre chronologique. Lors des examens successifs – que ce soit par microscopie directe ou par culture –, il apparaît clairement que la plupart des nouveaux résultats positifs sont obtenus sur le premier ou le deuxième prélèvement. La moitié supérieure du Tableau fait apparaître que 45 (85 %) des sujets frottis positifs étaient déclarés positifs dès l'examen des deux premiers échantillons ; parmi les cas frottis positifs confirmés par culture, 41 (89 %) étaient positifs d'après les deux premiers examens. Ainsi, la réalisation d'une deuxième culture fait passer la sensibilité de cet examen de 63 à 84 %. Par conséquent, le nombre optimal de cultures est de deux ou trois au plus.

Autre résultat important de cette étude (Tableau 14) : les deux premiers examens de frottis ont détecté approximativement le même nombre de nouveaux cas (45) que la première culture (43). On peut en conclure que, chez les nouveaux malades encore non traités et présentant des symptômes pulmonaires persistants et des opacités pulmonaires anormales à la radiologie, deux examens de frottis consécutifs (par exemple des expectorations recueillies sur le champ et matinales) équivalent pratiquement à une culture. Cette déduction est en accord avec les résultats des autres études telles que celle réalisée chez les nouveaux malades se présentant au Centre de Recherche sur la Tuberculose de Chennai, en Inde (auparavant Centre de Chimiothérapie de la Tuberculose de Madras) (*3*) et celle sur les procédures de dépistage bactériologique appliquées aux patients se présentant dans les services de santé de Singapour (*4*). Dans la dernière étude, couvrant 1162 nouveaux malades qui présentaient des signes radiologiques et des symptômes thoraciques évocateurs de tuberculose, la culture des premiers prélèvements d'expectorations a révélé 535 cas, tandis que l'examen de deux frottis consécutifs permettait de dépister 500 cas (voir « Quelle

[1] Conseiller technique. Programme national de lutte antituberculeuse du Malawi, Lilongwe, Malawi.

probabilité a-t-on d'obtenir une culture négative à partir d'un prélèvement d'expectorations trouvé positif par examen microscopique direct ? », page …).

Tous les résultats précédemment mentionnés confirment la remarque de Mitchison (*5*) : « … l'examen du frottis, spécialement si on examine plusieurs échantillons d'expectorations de chaque malade, est presque aussi efficace que la culture dans les structures sanitaires de pays en développement ». Cette remarque peut s'appliquer aussi à d'autres situations de forte prévalence ou aux groupes de malades présélectionnés constitués par les patients que leurs symptômes (tels que toux persistante, expectorations purulentes ou hémoptysie) amènent à se présenter dans un centre de santé (*6*).

Tableau 13

Résultats de l'examen simultané de 8 prélèvements d'expectorations par microscopie directe et par culture

(Pour chacun des 194 sujets, on a recueilli quatre échantillons sur place et quatre tôt le matin.)

Echantillons examinés		1552
Sujets examinés		194
Sujets négatifs (tous les frottis et toutes les cultures)		119
Sujets positifs :		
Pour au moins un frottis et une culture	46	75
Pour au moins une culture (tous les frottis étant négatifs)	22	
Pour au moins un frottis (toutes les cultures étant négatives)	7[a]	

[a] Deux de ces sujets avaient donné des frottis contenant trois bacilles acidorésistants ou moins.

Tableau 14

Rendement en termes de cas des examens réalisés en parallèle par microscopie directe (M) et par culture sur 8 échantillons d'expectorations consécutifs, recueillis chez chacun des 194 sujets présentant des opacités pulmonaires à l'examen radiologique et des symptômes pulmonaires persistants évocateurs de tuberculose

Catégorie bactériologique		Nombre de cas	Nombre de cas en fonction du numéro de l'échantillon ayant donné le premier résultat positif							
			I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Frottis positif	S+ C+	46	34	7	1	1	–	–	1	2
			41 (89 %)							
	S+ C-	7	2	2	–	–	–	1	1	1
	Total	53	36	9	1	1	–	1	2	3
			45 (85 %)							
Positif à la culture	C+ S+	46	34	7	1	1	–	–	1	2
	C+ S-	22	9	7	1	1	1	1	2	–
	Total	68	43	14	2	2	1	1	3	2

Une autre observation importante a été faite dans cette étude : les 46 malades trouvés positifs à l'examen de frottis et à la culture excrétaient des bacilles tuberculeux pratiquement chaque jour (sur un total de 368 prélèvements d'expectorations provenant de ces malades, 347 (94 %) étaient positifs à la culture). Par contre, sur les 176 prélèvements d'expectorations provenant de malades négatifs à l'examen microscopique de frottis et positifs seulement à la culture, seuls 62 (35,2 %) étaient positifs à la culture. Cette catégorie de malades n'excrète donc des bacilles qu'un jour sur trois environ ou que dans un prélèvement sur trois (voir Tableau 11 dans « Quel est le rôle de la culture mycobactérienne dans le diagnostic et la définition des cas ? », page …). Ceci confirme que les malades positifs à la culture seulement et négatifs à l'examen microscopique de frottis ont une importance épidémiologique moindre que ceux dont les expectorations sont positives à l'examen de frottis (et à la culture).

Une étude similaire a été menée au même institut, dans le cadre d'une enquête épidémiologique couvrant un district du sud de l'Inde (*2*). Huit échantillons successifs d'expectorations ont été recueillis pour chacun des 1652 sujets qui présentaient une image radiologique anormale et ont été examinés comme dans l'étude précédemment rapportée. Les résultats étaient comparables. Le premier frottis a été positif chez 86,7 % des sujets positifs à l'examen microscopique de frottis et à la culture, et le second frottis a permis d'identifier 10 % de cas positifs en plus. Chez les sujets positifs à la culture seulement, le premier prélèvement n'a donné que 32 % de résultats positifs et le second 18 %. On a observé également dans cette étude que, chez les malades excrétant un grand nombre de bacilles, presque tous les prélèvements d'expectorations étaient trouvés positifs, alors que les malades dont les cultures étaient positives mais les frottis négatifs produisaient fréquemment des expectorations ne contenant aucun bacille (voir « Quel est le rôle de la culture mycobactérienne dans le diagnostic et la définition des cas ? », page …).

Dans certaines zones d'Afrique subsaharienne de forte prévalence du VIH, les éléments recueillis laissent à penser que 2 frottis d'expectorations pourraient servir de base à l'évaluation de la toux chronique. En République-Unie de Tanzanie (*7*), on a analysé les résultats de l'examen microscopique de routine à la recherche de BAAR des frottis d'expectorations recueillis chez 61 580 personnes suspectées de tuberculose. En moyenne, la proportion de cas frottis positifs était de 18,9 %. Chez les personnes pour lesquelles on avait examiné une série complète de 3 frottis d'expectorations, le rendement supplémentaire en cas frottis positifs était de 83,4 % à l'examen du premier prélèvement, de 12,2 % à l'examen du deuxième et de 4,4 % à l'examen du troisième. Dans une étude réalisée au Malawi (*8*), sur 280 personnes présentant une toux chronique, une perte de poids et une absence d'amélioration à l'issue d'une cure antibiotique, 71 sujets étaient frottis positifs. Les sujets atteints d'une tuberculose à frottis positifs ont été diagnostiqués d'après le premier prélèvement dans 83 % des cas, d'après le deuxième prélèvement dans 13 % des cas et d'après le troisième prélèvement dans 4 % des cas.

Dans un district du Malawi, on a comparé pendant 6 mois deux démarches utilisant l'une 2 frottis et l'autre 3 frottis (*9*). Dans les deux cas, 16 % des sujets suspects de tuberculose ont été trouvés frottis positifs. Le tableau clinique de la maladie, en particulier pour les cas de tuberculose pulmonaire frottis positifs, était analogue pour les deux démarches. On a également comparé des démarches utilisant deux et trois prélèvements d'expectorations dans une zone rurale africaine de forte prévalence du VIH (*10*), par examen microscopique en fluorescence et confirmation des frottis positifs après coloration de Ziehl-Neelsen. Parmi les cas dépistés à l'issue de 3 frottis, 97 % auraient été détectés avec les deux premiers.

Il est préférable d'examiner 3 frottis. La grande majorité des patients frottis positifs donneront deux ou trois frottis positifs, tandis que pour un patient donnant un seul frottis positif, le résultat peut être un faux positif dû à une erreur d'étiquetage ou à une erreur technique (voir « Quelles sont les principales causes de résultats faux positifs et faux négatifs pour les frottis d'expectorations ? », page …). Même dans les laboratoires de microbiologie performants par ailleurs, 1 à 4 % des résultats de culture positifs peuvent être des faux positifs (*11,12*). Cette constatation confirme l'intérêt d'utiliser l'algorithme recommandé par l'OMS, qui prévoit une évaluation supplémentaire si les patients ne donnent qu'un seul frottis positif. En outre, recueillir trois prélèvements d'expectorations n'importune pas beaucoup plus le patient que deux si ces échantillons sont collectés sur 2 jours (sur place, tôt le matin, puis sur place). Néanmoins, dans les zones où les moyens humains et financiers sont très limités, une démarche utilisant deux frottis d'expectorations a été appliquée avec succès.

Références

1. Nagpaul DR, Naganathan N, Prakash M. Diagnostic photofluorography and sputum microscopy in tuberculosis case-findings. *Proceedings of the 9th Eastern Region Tuberculosis Conference and 29th National Conference on Tuberculosis and Chest Diseases*, *Delhi, November 1974*. Delhi, Tuberculosis Association of India, 1975.
2. Nair SA et al. Precision of estimates of prevalence of bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis in general population. *Indian Journal of Tuberculosi*s, 1976, 23:152–159.
3. Andrews RH, Radakrishna S. A comparison of two methods of sputum collection in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 1959, 40:155–162.
4. Chan W et al. Bacteriological measures for the detection of cases of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, 45:551–558.
5. Mitchison DA. Examination of sputum by smears and culture in case finding. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1969, 41:139–147.
6. Nagpaul DR, Vishwanath MK, Dwarakanath G. A socio-epidemiological study of out-patients attending a city tuberculosis clinic in India to judge the place of specialized centres in a tuberculosis control programme. *Bulletin of the World Health Organization*, 1970, 43:17–34.
7. Ipuge YA, Rieder HL, Enarson DA. The yield of acid-fast bacilli from serial smears in routine microscopy laboratories in rural Tanzania. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 90:258–261.
8. Harries AD et al. Sputum smears for diagnosis of smear-positive pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1996, 347:834–835.
9. Harries AD et al. Screening tuberculosis suspects using two sputum smears. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:36–40.
10. Crampin AC et al. Comparison of two versus three smears in identifying culture-positive tuberculosis patients in a rural African setting with high HIV prevalence. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:994–999.
11. Fireden TR et al. The molecular epidemiology of tuberculosis in New York City: the importance of nosocomial transmission and laboratory error. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:407–413.
12. Gascoyne-Binzi DM et al. Rapid identification of laboratory contamination with *Mycobacterium tuberculosis* using variable number tandem repeat analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2001, 39:69–74.

12. Dans quelle mesure peut-on se fier à la radiographie thoracique ?[1]

R. Koppaka[2] *& N. Bock*[3]

L'introduction de la radiographie comme outil diagnostique a été une étape importante pour la connaissance de l'histoire naturelle de la tuberculose et pour son diagnostic. Il ne faut donc pas s'étonner que l'enthousiasme avec laquelle cette méthode a été accueillie et appliquée ait conduit parfois à la surestimer. Ainsi, l'opinion selon laquelle il suffit d'une radiographie du thorax pour diagnostiquer une tuberculose pulmonaire est encore largement répandue. Cependant, l'expérience pratique et de nombreuses études ont montré qu'il n'existe pas d'image radiologique qui soit absolument typique de la tuberculose. Nombre de maladies du poumon peuvent présenter un aspect radiologique similaire et imiter facilement la tuberculose. Parallèlement, les lésions produites par la tuberculose pulmonaire peuvent prendre à peu près n'importe quelle forme d'image radiologique (*1*).

Une radiographie thoracique peut aider à localiser les anomalies pulmonaires mais, pour établir l'étiologie tuberculeuse d'une anomalie, il faut recourir à des examens complémentaires et seule la bactériologie peut apporter la preuve définitive.

Erreur de l'observateur

Nombre de tests cliniques et de procédures de laboratoire largement utilisés et considérés comme précis et objectifs sont en fait soumis, à des degrés divers, à des erreurs de l'observateur. Comme exemples de tels tests et procédures, on peut mentionner la mesure de la pression artérielle, l'électrocardiographie, la numération manuelle des cellules sanguines, les examens endoscopiques, les tests colorimétriques visuels et la radiographie thoracique. L'utilité de la radiographie thoracique dépend, dans une large mesure, de l'aptitude du lecteur à détecter les opacités anormales et à les interpréter correctement. Cela suppose qu'il ne laissera pas échapper une opacité pathologique ou ne la jugera pas normale et, inversement, qu'il ne jugera pas pathologique une opacité normale. Cette aptitude peut varier d'un lecteur à l'autre (variation interobservateur), mais également d'une lecture du même film à une autre par le même lecteur (variation intra-observateur).

L'erreur de l'observateur dans l'interprétation des radiographies thoraciques a été étudiée il y a plusieurs dizaines d'années, lors du lancement de campagnes antituberculeuses dans de nombreux pays développés. Pour la plupart, les premières études ont été conçues ou menées par Yerushalmy, un biostatisticien, en vue d'étudier l'efficacité de techniques et d'équipements radiographiques et photofluorographiques divers.

---

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition précédente par K. Toman.

[2] Médecin, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD and TB Prevention, Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique.

[3] Médecin, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD and TB Prevention, Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique.

Erreurs par excès et par défaut

Un essai, destiné à étudier les effets du format du cliché sur les résultats de la radiographie thoracique, a conduit à penser que cette variable était beaucoup moins importante que le degré de variation lié à l'observateur (*2*). Chacun des cinq experts participants avait laissé passer (erreur de lecture par défaut) environ 25 % des clichés « positifs » de chaque série (Tableau 15). Lors d'une nouvelle lecture des mêmes clichés après 3 mois environ, les experts avaient changé d'avis concernant près d'un cinquième des cas qu'ils avaient précédemment classés comme « positifs » (soit un taux de contradiction intra-individuelle de 20 %).

Des études complémentaires ont confirmé que 26 à 43 % des clichés pouvaient faire l'objet d'une erreur par défaut (*3,7,8*). Un groupe danois (*5,9*), composé de trois radiologues expérimentés, a examiné de manière indépendante 5000 clichés de petit format non sélectionnés (Tableau 15). Cette étude a constaté en moyenne 32 % d'erreurs par défaut et 2 % d'erreurs par excès. Ces observations ont par la suite été confirmées au Royaume-Uni (*10*).

Dans le cadre d'une étude américaine de grande ampleur (*4,6*), portant sur l'utilité du dépistage périodique par radiographie thoracique, 15 000 étudiants de première année universitaire ont été radiophotographiés (Tableau 15). Les clichés ont été interprétés par une commission de 50 lecteurs, composée en parties égales de radiologues et de pneumologues. Les clichés ont été répartis au hasard entre les lecteurs, chacun d'eux en interprétant 3000, ce qui permettait d'obtenir 10 lectures indépendantes de chaque cliché. Les étudiants dont les clichés avaient été interprétés comme positifs par un ou plusieurs lecteurs ont fait l'objet d'un examen bactériologique, d'un test tuberculinique et d'une tomographie, ainsi que d'un suivi pendant le reste de leur séjour à l'université. Enfin, 249 clichés ont été classés comme « sûrement positifs » par un petit nombre de lecteurs jouant le rôle d'arbitres, qui avaient accès à toutes les informations nécessaires. En moyenne, l'erreur par défaut pour l'ensemble des 50 lecteurs atteignait 39 % pour les 249 clichés « sûrement positifs ». Inversement, 1,2 % des clichés (156) ont fait l'objet d'une erreur par excès. Si l'on ne retenait que les résultats des 10 « meilleurs » lecteurs (5 radiologues et 5 pneumologues), on obtenait des taux d'erreur par défaut et par excès sensiblement plus bas, mais encore insatisfaisants (Tableau 15).

Tableau 15

Erreur de l'observateur : erreurs par défaut et par excès dans l'interprétation des radiographies (dans la plupart des cas, radiographies non sélectionnées provenant d'enquêtes)

Etude (référence)	Erreur par défaut (%)	Erreur par excès (%)
1. Lecture par cinq experts (*2*)	25	–
2. Lecteurs diversement expérimentés (*3*)	27	1,7
3. Radiographie de masse (*4*)	32	1,7
4. Radiographie de masse, Danish Tuberculosis Index (*5*)	32	1,6
5. Commission de lecture (radiographie de masse de 15 000 étudiants, 10 lectures par cliché) (*6*)		
6. a) ensemble des 50 lecteurs	39	1,2
b) cinq "meilleurs" lecteurs sélectionnés parmi une commission de radiologues et de pneumologues		
Groupe A	21	0,5
Groupe B	26	0,3

Influence de l'expérience sur le résultat de la lecture des radiographies

L'Institut de Recherche sur la Tuberculose de Tokyo a étudié l'ampleur des erreurs par excès et par défaut commises par 192 médecins participant au Programme national japonais de dépistage de la tuberculose (*11*).

Il s'est intéressé tout spécialement à l'effet de l'expérience en matière de lecture des radiographies sur le degré de divergence entre lecteurs (Tableau 16).

Les radiographies de 50 sujets dont l'état de santé était bien connu de l'Institut ont été sélectionnées en vue de lectures indépendantes : 25 de ces clichés provenaient de personnes atteintes d'une tuberculose confirmée ou d'une autre maladie pulmonaire, 5 de sujets présentant des lésions tuberculeuses guéries et 20 de sujets sans aucune anomalie pulmonaire. Les lecteurs choisis avaient une expérience de la lecture de clichés allant d'un an à plus de 10 ans et ils interprétaient de 1000 à 20 000 clichés par an (Tableau 16). Il était uniquement demandé aux lecteurs de décider s'il fallait ou non pratiquer des examens supplémentaires. L'absence de demande d'examens supplémentaires pour un sujet présentant une anomalie a été consignée comme une erreur par défaut et la réclamation d'examens supplémentaires pour une personne dont la radiographie était normale a été considérée comme une erreur par excès.

Tableau 16
Erreur de l'observateur : erreurs par défaut et par excès dans la lecture des radiographies thoraciques[a,b]

Expérience		Nombre de lecteurs	Erreur par défaut (%)	Erreur par excès (%)
a)	1-4 ans[c]	37	28,0	18,0
	5-9 ans	37	19,2	19,0
	>10 ans	88	17,6	17,0
	ou			
b)	1-500 clichés par an	43	22,4	17,5
	5000 à 20 000 clichés par an	48	24,0	18,0
	>20 000 clichés par an	41	15,2	15,5
Moyenne pour l'ensemble des lecteurs			21,8	19,5

[a] En utilisant un appareil reflex de 70 mm.
[b] Source : Référence *11*.
[C] Les résultats des médecins ayant pratiqué la lecture de clichés radiographiques pendant moins d'un an ou ayant lu moins de 1000 clichés par an ont été exclus des analyses.

Tableau 17
Désaccord dans l'interprétation des clichés thoraciques de 900 patients[a]

Lecteurs		Désaccord interindividuel (%)	Désaccord intra-individuel (%)
a)	2 groupes d'experts (3 radiologues et 3 pneumologues)		
	Groupe A	29	19
	Groupe B	27	24
b)	2 lecteurs experts (lisant les mêmes clichés)	30	21

[a] Source : Référence *6*.

Le taux moyen d'erreurs par défaut était de 21,8 % et le taux moyen d'erreurs par excès de 19,5 %. Les taux d'erreurs par défaut chez les lecteurs ayant plus de 10 ans d'expérience de la lecture ou pratiquant plus de 20 000 lectures de clichés par an étaient inférieurs d'environ 6 à 8 % à celui des autres lecteurs. Cependant, aucun des lecteurs n'a fait moins de deux erreurs de lecture. Les enquêteurs estiment que, lors

des examens radiographiques de masse effectués au Japon, environ un cinquième des cas de tuberculose active n'ont pas été détectés.

Désaccord entre les lectures des clichés thoraciques de suivi

Des désaccords entre observateurs apparaissent non seulement lors de la lecture des radiographies à des fins de dépistage et de diagnostic, mais également lors de la comparaison à des fins de suivi de clichés successifs de cas déjà diagnostiqués. Dans le cadre d'une étude (*6*), on a interprété 2 clichés (dimensions : 35,6 x 43,0 cm) de chaque sujet, pris à des moments différents (9000 paires de clichés au total). Il avait été demandé aux lecteurs de signaler si le second cliché présentait des signes d'amélioration ou de détérioration, ou s'ils ne constataient aucun changement. Les résultats (Tableau 17) différaient peu, que les clichés soient lus par deux groupes composés de 3 radiologues et de 3 pneumologues respectivement ou par 2 lecteurs experts seulement. Le niveau de désaccord entre lecteurs se situait entre 27 et 30 % et, pour 19 à 24 % des cas, il existait une probabilité que le lecteur soit en désaccord avec sa propre interprétation antérieure.

Etude internationale de l'UICT sur la classification des radiographies thoraciques

L'une des études comparatives les plus importantes sur la lecture et l'interprétation des radiographies thoraciques a été organisée par l'Union internationale contre la Tuberculose (UICT). Le but principal de cette étude était d'établir une nomenclature et une interprétation homogènes des images radiographiques, pouvant servir de base à une classification internationale (*12,13*).

Un échantillon de 1100 clichés a été sélectionné parmi plusieurs centaines de milliers de radiographies prises dans le cadre de l'un des dépistages radiographiques de masse pratiqués sur la population adulte de Norvège. Cet échantillon comprenait 200 clichés de sujets présentant une tuberculose infectieuse, 400 clichés de sujets ayant des antécédents de tuberculose active, 100 clichés de sujets avec des images minimes, ne nécessitant ni orientation vers un spécialiste, ni suivi, 300 clichés de sujets sans image anormale et 100 clichés de sujets atteints d'une maladie pulmonaire confirmée non tuberculeuse. Ces clichés ont été assemblés en 7 bobines, et 10 copies de chaque bobine ont été réalisées.

Les clichés ont été lus par 90 médecins expérimentés (radiologues et pneumologues), dont 80 provenaient de 9 pays ayant pratiqué des examens radiographiques de masse pendant de nombreuses années : Danemark, Etats-Unis d'Amérique, Finlande, France, Norvège, Royaume-Uni, Suède, Tchécoslovaquie et Yougoslavie.[1] Les 10 autres lecteurs ont été sélectionnés parmi le personnel employé dans les projets de l'OMS.

L'étude était conçue principalement pour mesurer l'ampleur de l'accord ou du désaccord entre lecteurs, et non celle de l'erreur résultante de l'observateur, par défaut ou par excès (*14*). Chaque lecteur a répondu, de manière indépendante, à une série de questions préparées à l'avance. La plupart de ces questions ne nécessitaient de réponse que par « oui » ou par « non », comme, par exemple, « Y a-t-il une anomalie pulmonaire ? » ; « Y a-t-il une cavité ? » ou « Le patient doit-il être suivi cliniquement ? ».

Les données ont été évaluées selon une méthode statistique spéciale (*15*), permettant d'obtenir une série de valeurs pour chacune des questions. Ces valeurs ont été utilisées pour construire une courbe caractérisant le niveau de désaccord entre lecteurs pour une question donnée (Figure 3). L'ampleur du désaccord a été exprimée sous la forme d'un indice variant entre 0 et 100 : 0 correspondant à l'absence de désaccord et 100 à un désaccord complet. Plus la courbe était proche de zéro sur les deux axes, plus le désaccord était faible, et plus la courbe était plate ou plus éloignée des axes et plus le désaccord était important. Cette méthode a fait apparaître un désaccord moindre à propos de la question 1 que de la question 3.

Comparaison des désaccords entre lecteurs dans la lecture des radiographies thoraciques et dans les examens microscopiques de frottis

Une étude similaire a été entreprise par l'UICT pour mesurer l'importance du désaccord entre des microscopistes examinant des frottis d'expectorations à la recherche de bacilles acidorésistants (J. Nyboe, données non publiées, 1971). Une série de 250 frottis d'expectorations a été examinée de manière

[1] Les noms de pays indiqués sont ceux en vigueur au moment de l'étude.

indépendante dans 10 laboratoires par des techniciens expérimentés. La Figure 4 présente les courbes de désaccord pour trois critères de positivité. On obtenait le désaccord le plus faible (indice 10) en choisissant, comme critère de positivité, la mise en évidence d'au moins 8 BAAR ; et un désaccord à peine supérieur (indice 12) en prenant comme exigence minimale la présence de 3 BAAR. Le désaccord entre lecteurs était maximal (indice 18) lorsqu'on considérait la présence d'un seul BAAR comme une preuve suffisante de positivité. Cependant, même les niveaux les plus élevés de désaccord entre microscopistes étaient bien inférieurs aux plus faibles niveaux de désaccord entre lecteurs de radiographies thoraciques.

La courbe 1 de la Figure 4 présente le plus faible niveau de désaccord enregistré (indice 28) entre lecteurs de radiographies, obtenu en réponse à la question : « Y a-t-il une cavité ? ». Le désaccord dans les réponses à la question « Le frottis est-il positif pour les bacilles acidorésistants ? » était substantiellement plus faible, quelle que soit la limite de positivité retenue – même un seul BAAR. Les enquêteurs ont conclu que l'accord entre lecteurs de frottis d'expectorations était systématiquement meilleur qu'entre lecteurs de clichés radiographiques, quel que soit le critère de positivité des frottis retenus (voir aussi « Dans quelle mesure peut-on se fier à l'examen microscopique des frottis ? », page …).

Figure 3
Désaccord entre lecteurs dans l'étude de l'UICT sur la classification des images radiographiques[a]

L'indice de désaccord était établi à partir des questions suivantes :
1. Y a-t-il une quelconque anomalie des organes respiratoires ?
2. Y a-t-il une quelconque anomalie des ganglions lymphatiques ?
3. Y a-t-il une quelconque calcification des ganglions lymphatiques ?

On détermine l'indice en calculant la somme des pourcentages de réponses discordantes au point de la courbe où ces pourcentages sont égaux, c'est-à-dire au point d'intersection de la courbe avec la ligne oblique partant de l'origine.

Pourcentage de réponses négatives pour des clichés positifs

Pourcentage de réponses positives pour des clichés positifs

Indice de désaccord
Question (1)
Question (2)
Question (3)

[a] Source : Référence *14*.

Niveaux de désaccord dans l'interprétation des radiographies thoraciques et conclusions

Les indices de désaccord sur plusieurs questions sont indiqués dans le Tableau 18. Les questions ont été choisies en fonction de leur intérêt pour la classification des images radiologiques. On y a inclus les questions suscitant les niveaux de désaccord les plus faibles et les plus élevés.

Figure 4
Exemples de courbes de désaccord pour les examens radiographiques et les examens microscopiques de frottis d'expectorations

Proportion de réponses négatives discordantes (%)

Proportion de réponses positives discordantes (%)

Examen radiographique
1 Y a-t-il une cavité ?

Examen de frottis d'expectorations
2 Observe-t-on un ou plusieurs bacilles sur la lame ?

3 Observe-t-on trois bacilles ou plus sur la lame ?
4 Observe-t-on huit bacilles ou plus sur la lame ?

Tableau 18
Etude internationale de l'UICT sur la classification des images radiologiques : indices de désaccord sur diverses questions[a]

Question	Indice de désaccord
Observe-t-on des anomalies des ganglions lymphatiques ?	60
Anomalie pulmonaire, probablement tuberculeuse ?	45
Calcification pulmonaire ?	42
Anomalie non calcifiée, probablement tuberculeuse ?	37
L'image est-elle anormale ?	34
Une intervention médicale est-elle nécessaire ?	31
Existe-t-il une cavité ?	28

[a] Source : Référence *14*.

Le niveau de désaccord concernant la question relative à la présence d'une anomalie pulmonaire a été tout à fait inattendu, tout comme la médiocrité de l'accord sur la présence de calcifications. Les divergences au sujet des anomalies ganglionnaires, et notamment des calcifications (l'une des images radiologiques les plus fréquemment signalées), étaient particulièrement frappantes. Le niveau d'accord le plus élevé – ou plutôt le niveau le plus faible de désaccord – a été relevé en réponse à la question sur la présence de cavités. On doit considérer ces résultats en tenant compte de ce qu'ils impliquent en termes d'intervention médicale. Ainsi, 5 % des patients atteints d'une tuberculose à frottis positifs ont été mentionnés comme présentant une image radiologique normale, 17 % comme présentant certaines anomalies (probablement non tuberculeuses) et 24 % comme ne nécessitant aucune intervention clinique pour une lésion tuberculeuse. Si l'on avait réservé le traitement à ceux des patients dont 50 % ou plus des lecteurs jugeaient qu'ils présentaient une cavité, un tiers seulement des patients frottis positifs auraient été traités. Par ailleurs, parmi ceux considérés par 50 % ou plus des lecteurs comme probablement tuberculeux et ayant besoin d'un traitement, environ quatre à cinq fois plus de sujets bactériologiquement négatifs que de sujets frottis positifs auraient reçu un traitement (chiffre disproportionné, analogue à celui fréquemment observé dans les centres de soins s'appuyant uniquement sur l'examen radiographique pour le diagnostic) (*16*).

La comorbidité tuberculose/VIH diminue encore la fiabilité de la radiographie thoracique dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire. Comme noté précédemment, d'importantes variations intra-individuelles et interindividuelles dans l'interprétation des clichés ont été enregistrées chez des radiologues et des pneumologues disposant d'une excellente formation et d'une grande expérience pendant les décennies précédant l'émergence de l'association VIH/tuberculose. Depuis l'apparition du VIH/sida, des études cliniques ont à maintes reprises signalé les images radiologiques atypiques observées chez les personnes atteintes à la fois d'une tuberculose pulmonaire et d'une infection à VIH. Des adénopathies hilaires ou médiastinales, des infiltrats des champs pulmonaires moyens et inférieurs et l'absence d'infiltrat pulmonaire et de cavité, tout comme des radiographies normales ou présentant des anomalies minimales (*18*), sont couramment relevés chez ces patients (*17*).

Au Malawi, où jusqu'à 75 % des tuberculeux sont également porteurs d'une infection à VIH, on a comparé deux possibilités de stratégie diagnostique chez 402 adultes sollicitant des soins pour des symptômes de la tuberculose pulmonaire (*19*). L'une de ces stratégies prévoyait comme première étape du diagnostic une radiographie thoracique suivie d'un examen de frottis d'expectorations pour les patients présentant des clichés thoraciques compatibles avec une tuberculose pulmonaire. Parmi les 172 patients dont les radiographies avaient été interprétées comme non compatibles avec une tuberculose pulmonaire, 13 (8 %) présentaient une tuberculose à frottis positifs et 53 (31 %) une tuberculose à frottis ou à culture positifs. Tous ces cas seraient passés inaperçus par cette stratégie de dépistage. Inversement, parmi les 230 patients dont les

clichés radiologiques avaient été jugés compatibles avec une tuberculose et qui auraient été traités pour une tuberculose « à frottis négatifs », 27 % présentaient des frottis d'expectorations et des cultures négatives.

La seconde stratégie comprenait d'abord une évaluation d'après l'examen de frottis d'expectorations, suivie d'une radiographie thoracique pour les personnes dont les frottis se révélaient négatifs. Parmi les 291 patients dont les frottis d'expectorations étaient négatifs, 159 (55 %) présentaient une radiographie thoracique non compatible avec une tuberculose et n'auraient pas été diagnostiqués, alors que 40 (25 %) d'entre eux étaient en fait positifs à la culture. Cette stratégie aurait donc permis de réduire le nombre de patients et de ne laisser passer aucun de ceux atteints d'une tuberculose à frottis positifs. Cependant, la radiographie thoracique, en tant que seconde étape diagnostique pour les patients frottis négatifs, ne s'est pas révélée sensible. Inversement, parmi les 132 patients frottis négatifs présentant des clichés radiologiques compatibles avec une tuberculose et qui auraient été traités en application de cette stratégie, 47 % étaient négatifs à l'examen de frottis comme à la culture.

En résumé, l'expérience fournie par plusieurs décennies de collecte de données et d'analyses détaillées indique que la radiographie thoracique n'est pas un outil fiable pour le diagnostic et le suivi des cas de tuberculose pulmonaire, avec ou sans co-infection par le VIH (*19,20*).

Références

1. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 161:1376–1395.
2. Birkelo CC, Chamberlain WE, Phelps PS. Tuberculosis case finding: a companion of the effectiveness of various roentegenographic and photofluorographic methods. *Journal of the American Medical Association*, 1947, 133:359–366.
3. Garland LH. On the reliability of roentgen survey procedures. *American Journal of the Roentegenology and Radium Therapeutic Nuclear Medicine*, 1950, 64:32–41.
4. Yerushalmy J et al. The role of dual reading in mass radiography. *American Review of Tuberculosis*, 1950, 61:443–464.
5. Groth-Petersen E, Løvgreen A, Thillemann J. On the reliability of the reading of photofluorograms and the value of dual reading. *Acta Tuberculosis Scandinavica*, 1952, 26:13–37.
6. Garland LH. Studies on the accuracy of diagnosis procedures. *American Journal of Roentegenology and Radium Therapeutic Nuclear Medicine*, 1959, 82:25–38.
7. Garland LH. Conditions to be differentiated in the roentgen diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Annals of Internal Medicine*, 1948, 29:878–888.
8. Newell RR, Chamberlain WE, Rigler L. Descriptive classification of pulmonary shadows: a revelation of unreliability in the roentenographic diagnosis of tuberculosis. *American Review of Tuberculosis*, 1954, 69:566–584.
9. Groth-Petersen A, Møller V. Observer error in the interpretation of photofluorograms and the value of dual reading in the Danish mass campaign. *Acta Tuberculosis Scandinavica*, 1955, 30:209–230.
10. Cochrane AL, Garland LH. Oberver error in the interpretation of chest films: an international investigation. *Lancet*, 1952, 2:505–509.
11. Nakamura K et al. Studies on the diagnosic value of 70 mm radiophotograms by mirror camera and the reading ability of physicians. *Kekkaku*, 1970, 45:121–128.
12. Springett VH. Results of the study on x-ray readings of the Ad Hoc Committee for the study of classification and terminology in tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1968, 41:107–109.
13. Springett VH. Results of the international study on x-ray classification. Conclusions. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 41:125–129.
14. Waaler HT. Descriptions of the study material and organization of the study. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 41:110–114.
15. Nyboe J. Results of the international study on x-ray classification. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 41:115–124.
16. *Comité OMS d'experts de la Tuberculose. Neuvième rapport*. Organisation mondiale de la Santé, 1974 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 552).

17. Pitchenik AE, Rubinson HA. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. *American Review of Respiratory Disease*, 1985, 131:393–396.
18. Greenberg SD et al. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology*, 1994, 193:115–119.
19. Harries AD et al. Screening pulmonary tuberculosis suspects in Malawi: testing different strategies. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene*, 1997, 91:416–419.
20. Enarson DA et al. *Management of tuberculosis: a guide for low-income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.

13. Quels sont les mérites respectifs de la radiographie thoracique et de l'examen des expectorations (examen microscopique de frottis et culture) dans le dépistage de la tuberculose parmi les nouveaux malades se présentant aux consultations en raison de symptômes pulmonaires persistants ?[1]

A. Harries[2]

Cette question, parmi d'autres, a fait l'objet d'une étude socio-épidémiologique très complète portant sur 2229 nouveaux malades traités en ambulatoire sélectionnés au hasard, menée par l'Institut national de la Tuberculose de Bangalore, en Inde (*1,2*). Ces consultants, qui se présentaient avec des symptômes pulmonaires (toux depuis 2 semaines ou plus, douleur thoracique et fièvre depuis 4 semaines ou plus ou hémoptysie) ont été soumis à des examens radiologiques et bactériologiques. Un prélèvement d'expectorations a été recueilli sur place pour chacun des patients et examiné par microscopie directe et culture. L'examen de frottis était pratiqué par la méthode de Ziehl-Neelsen pendant que le patient attendait. La culture était effectuée sur deux tubes de milieu de Löwenstein-Jensen. Toutes les cultures positives étaient ensuite testées *in vitro* pour identifier les organismes et évaluer leur sensibilité aux médicaments. Le travail bactériologique a été effectué par des techniciens expérimentés, dans les laboratoires de recherche de l'Institut national de la Tuberculose.

Le Tableau 19 montre que, sur les 2229 patients, 227 ont été classés comme tuberculeux (et donc comme nécessitant un traitement) d'après la radiographie, parmi lesquels 81 n'ont cependant pas été confirmés comme tuberculeux par l'examen bactériologique. Chez 31 des 2002 autres patients classés comme normaux ou comme atteints d'une autre maladie que la tuberculose, on a trouvé des bacilles tuberculeux en pratiquant une culture et/ou un examen microscopique des expectorations.

La culture d'expectorations étant considérée comme la méthode diagnostique la plus fiable, on a établi une corrélation entre les résultats de la radiographie et de la culture. Les données présentées dans le Tableau 20 sont identiques à celles du Tableau 19, excepté que les deux groupes des personnes radiologiquement normales et des personnes non tuberculeuses ont été fusionnés. En prenant les résultats de la culture comme critère de diagnostic correct, on constate que 20 (12 %) des 162 patients positifs à la culture n'auraient pas été détectés par l'examen radiologique car ils auraient été classés par erreur comme radiologiquement normaux ou non tuberculeux. Par ailleurs, parmi les 227 patients classés comme tuberculeux d'après la radiographie, 85 (37 %) n'ont pas été confirmés comme tels par la culture.

On a également mis en corrélation les résultats de la microscopie directe et de la culture. Comme le montre le Tableau 21, 32 (20 %) des 162 patients dont les cultures étaient positives n'auraient pas été détectés par l'examen par microscopie directe d'un échantillon unique prélevé sur place, tandis que 15 (10 %) des 145 patients frottis positifs se sont révélés négatifs à la culture.

[1] D'après le chapitre correspondant par K. Toman dans l'édition antérieure.

[2] Conseiller technique, Programme national de lutte antituberculeuse du Malawi, Lilongwe, Malawi.

Tableau 19

Comparaison des résultats de l'examen radiologique avec ceux de l'examen microscopique des frottis (M) et de la culture d'expectorations (C) chez des patients ambulatoires présentant des signes cliniques évocateurs de tuberculose[a]

Classification d'après la radiographie	Nombre de patients	Résultat des examens d'expectorations			
		S+ C+	S- C+	S+ C-	S- C-
Tuberculose	227	122	20	4	81
Autre opacité anormale (non tuberculeuse)	304	8	4	1	291
Radiographie normale	1698	–	8	10	1680
Total	2229	130	32	15	2052

[a] Source : Référence *2*.

Tableau 20

Corrélation entre les résultats des examens radiographiques et ceux de la culture d'expectorations chez des patients présentant des signes cliniques évocateurs de tuberculose

Radiographie	Culture		
	Positive	Négative	Total
Positive	142	85	227
Négative	20	1982	2002
Total	162	2067	2229

Si l'on prend les résultats de la culture d'expectorations comme critère d'un diagnostic correct, les résultats de l'étude se résument comme suit : parmi les 162 malades tuberculeux dont le diagnostic était confirmé par la culture, 32 (20 %) n'auraient pas été détectés par l'examen microscopique des frottis et 20 (12 %) ne l'auraient pas été par la radiographie.

Tableau 21

Corrélation entre les résultats de deux cultures et d'un examen microscopique direct d'un échantillon unique prélevé sur place chez des patients présentant des signes cliniques évocateurs de tuberculose

Frottis	Culture		
	Positive	Négative	Total
Positive	130	15	145
Négative	32	2052	2084

Total	162	2067	2229

Parmi les 145 patients frottis positifs, 130 (90 %) ont été confirmés par culture. Les autres (10 %) avaient apparemment donné un résultat faux positif, soit en raison d'une erreur de lecture ou de la présence d'artéfacts, soit du fait de l'incapacité des bacilles observés au microscope à se multiplier par culture. Le dernier de ces phénomènes peut avoir de multiples raisons. Chez les patients sous traitement, les bacilles peuvent avoir été tués ou fortement endommagés par la chimiothérapie. Chez les patients non traités, la capacité des bacilles tuberculeux à se multiplier en culture peut être amoindrie par exemple par l'exposition du prélèvement à la chaleur ou à la lumière du soleil, par un stockage prolongé ou des opérations de décontamination trop poussées, ou encore par une surchauffe lors de la centrifugation ou de l'incubation. Néanmoins, les patients dont le premier prélèvement sur place est indiscutablement positif à l'examen microscopique de frottis, mais négatif à la culture, ont une forte probabilité d'être trouvés positifs par les deux types d'examen sur les prélèvements ultérieurs (voir « Quel rendement supplémentaire obtient-on lorsqu'on répète les examens d'expectorations par microscopie directe et par culture ? », page …). Par conséquent, si les personnes présentant des signes ou des symptômes évocateurs de tuberculose sont mises sous traitement en se basant sur la nette positivité d'examens microscopiques de frottis correctement pratiqués sans qu'on ait recours à la confirmation par la culture, il est peu probable qu'il y ait beaucoup de traitements inutiles.

Par ailleurs, sur les 227 cas classés comme « tuberculeux et ayant besoin d'un traitement » d'après la radiographie, une proportion appréciable (37 %) n'ont pas été confirmés par la culture. Les sujets de cette étude ont été examinés parce qu'ils présentaient des symptômes. Cette proportion risque d'être beaucoup plus élevée dans une population soumise à un dépistage par radiographie de masse indiscriminée, c'est-à-dire indépendamment de la présence de symptômes. Plusieurs études ont en effet montré que les personnes présentant à la radiographie des opacités pulmonaires d'origine inconnue qui n'ont aucun antécédent de tuberculose et chez lesquelles on ne peut mettre en évidence de bacilles tuberculeux par examen microscopique de frottis et/ou par culture sont rarement des cas authentiques de tuberculose, surtout lorsque ces examens bactériologiques ont été répétés. Des études portant sur le suivi de tels sujets (*3-6*) font apparaître que, même si ces sujets ont une plus grande probabilité de présenter par la suite une culture positive que ceux dont la radiographie est normale, cette probabilité ne se réalise pendant la première année d'observation que pour une faible proportion d'entre eux (0,4-4,8 %). Cette probabilité décroît au cours des années ultérieures.

La prescription systématique d'une chimiothérapie aux personnes présentant des opacités radiologiques d'origine inconnue reviendrait donc à traiter beaucoup, si ce n'est la majorité, de ces personnes inutilement ou à tort.

Dans les zones de forte prévalence du VIH, le dépistage des personnes suspectées de tuberculose par la radiographie est également inapproprié. Dans une étude portant sur 402 cas suspects de tuberculose au Malawi (*7*), 230 sujets présentaient des clichés radiologiques jugés typiques de la tuberculose. Les frottis d'expectorations ont été trouvés positifs pour 43 % de ces sujets et les cultures d'expectorations positives pour 71 % d'entre eux. Par ailleurs, parmi 172 sujets dont la radiographie thoracique était normale ou anormale sans être typique de la tuberculose, 13 (8 %) étaient frottis positifs et 49 (28 %) positifs à la culture. Le dépistage par radiographie thoracique, suivi d'un examen des frottis d'expectorations chez les personnes présentant un cliché radiologique typique de la tuberculose, était plus coûteux et moins sensible que le dépistage par examen microscopique des frottis suivi d'une radiographie thoracique uniquement pour les personnes dont les résultats d'examen des frottis étaient négatifs.

Commentaire sur certains aspects techniques et opérationnels de la radiologie thoracique, de la culture d'expectorations et de la microscopie de frottis d'expectorations

Le dépistage par radiographie uniquement, même dans des zones d'Afrique subsaharienne où le VIH est fortement prévalent, entraînera un taux élevé de diagnostic positif erroné. En outre, les inconvénients opérationnels de la radiologie thoracique sont considérables dans les pays en développement. Les unités de radiologie sont onéreuses et nécessitent des techniciens spécialement formés pour les faire fonctionner. Les interruptions prolongées de ce fonctionnement sont fréquentes du fait de pannes des équipements, du manque

de pièces de rechange et d'ateliers de réparation, de la rareté des films ou de la fiabilité insuffisante de l'alimentation électrique. Autre inconvénient opérationnel : il est courant que les résultats des examens radiographiques ne soient disponibles qu'au bout de 2 à 3 jours, voire plus. Une proportion appréciable des patients ne reviennent pas au centre chercher leurs résultats, et les efforts pour les retrouver sont souvent vains.

En tant que méthode diagnostique, la culture d'expectorations est connue pour être plus sensible que la microscopie de frottis. Elle différencie les bacilles tuberculeux des autres micro-organismes et permet donc une identification sans équivoque des bacilles. La supériorité technique de la culture sur la microscopie de frottis est largement due à des facteurs quantitatifs. Tandis que la quantité d'expectorations nécessaire à un frottis est de 0,01 ml (voir « Combien y a-t-il de bacilles dans un prélèvement d'expectorations dont le frottis est positif à l'examen microscopique direct ? », page …), la taille d'un inoculum de culture est habituellement de 0,1 ml, soit environ 10 fois plus. En outre, l'examen du frottis par le microscope à champ clair ne porte habituellement que sur 1 % environ de celui-ci (100 champs d'huile à immersion), tandis que dans un tube à essai de culture, la totalité pratiquement des colonies obtenues peut être observée d'un seul coup d'oeil. Bien qu'une forte proportion des organismes puisse être détruite par des opérations de décontamination, les quantités résiduelles sont encore si importantes que la probabilité de trouver des bacilles par culture reste supérieure à celle fournie par la microscopie directe. Ceci est un avantage évident dans les cas où le prélèvement ne contient que de faibles quantités de bacilles acidorésistants (voir « Dans quelle mesure peut-on se fier à la microscopie directe ? », page …).

Malheureusement, la culture comporte un certain nombre d'inconvénients, de nature principalement opérationnelle. Cette méthode nécessite un personnel spécialement formé et compétent, que l'on trouve rarement dans la plupart des pays en développement. Il faut aussi disposer d'installations et d'équipements spéciaux, d'une alimentation permanente en électricité et en eau et d'une régulation thermique fiable pour la pièce chaude. Sous les climats chauds et humides, en particulier, des installations de conditionnement de l'air et des filtres à air spéciaux sont nécessaires pour prévenir une contamination par voie aérienne des cultures. Il faut prévoir des hottes convenablement ventilées pour l'inoculation, ainsi que d'autres mesures de sûreté. Pour toutes ces raisons, la culture ne peut être pratiquée que par un petit nombre de laboratoires dans les pays en développement.

L'un des inconvénients majeurs de la culture d'expectorations est la longueur du délai avant que les résultats ne soient disponibles : 4 à 6 semaines ou plus pour des milieux solides. Dans les pays en développement, ce délai conduit à la « perte » de nombreux patients, qui peuvent ne pas se représenter au centre de santé et souvent ne pas être retrouvés. Ainsi, les avantages de la culture sont fréquemment contrebalancés par les disparitions de patients dues aux longs délais d'attente des résultats, et la plus grande sensibilité de cette méthode est compensée par ses faiblesses opérationnelles.

L'examen par microscopie directe des frottis présente indubitablement des inconvénients techniques, mais ses avantages opérationnels sont également évidents. Il est relativement facile à pratiquer, nettement moins coûteux que la radiographie et la culture et ne requiert pas de personnel hautement spécialisé. Le plus grand avantage opérationnel de la microscopie de frottis réside sans aucun doute dans la possibilité de poser un diagnostic de tuberculose et de démarrer un traitement dans la même journée pour les personnes rejetant de grandes quantités de bacilles. Il est ainsi possible de réduire au minimum la « perte » de patients due au délai d'attente, et cette méthode est également le seul outil diagnostique applicable quasiment partout. Pour toutes ces raisons, le dépistage et le diagnostic de la tuberculose dans les pays de forte prévalence de cette maladie devront continuer de s'appuyer un certain temps encore sur cette méthode.

Références

1. Nagpaul DR, Vishwanath MK, Dwarakanath G. A socio-epidemiological study of outpatients attending a city tuberculosis clinic un India to judge the place of specialized centres in a tuberculosis control programme. *Bulletin of the World Health Organization*, 1970, 43:17–34.
2. Nagpaul DR, Naganathan N, Prakash M. Diagnostic photofluorography and sputum microscopy in tuberculosis case-findings. *Proceedings of the 9th Eastern Region Tuberculosis Conference and 29th National Conference on Tuberculosis and Chest Diseases, Delhi, November 1974*, Delhi, The Tuberculosis Association of India/International Union Against Tuberculosis, 1975.

3. Nagpaul DR et al. Case-finding by microscopy. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 41:148–158.
4. Horwitz O, Wilbek E, Erickson PA. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 10. Longitudinal studies on the risk of tuberculosis in patients in the general population of low-prevalence area. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, 41:95–113.
5. Steinbruck P et al. The risk of tuberculosis in patients with fibrous lesions radiologically diagnosed. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47:144–171.
6. Gothi GD, Chakraborty AK, Banerjee GC. Interpretation of photofluorograms of active pulmonary tuberculosis patients found in epidemiological survey and their five-year fate. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1974, 21:90–97.
7. Harries AD et al. Screening pulmonary tuberculosis suspects in Malawi: testing different strategies. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:416–419.

14. Comment la tuberculose pulmonaire apparaît-elle et évolue-t-elle et comment peut-elle être décelée à un stade précoce ?

K. Toman[1]

Sur le plan clinique et épidémiologique, on a, à jute titre, toujours fait porter l'accent sur le diagnostic précoce de la tuberculose, ce qui a cependant créé une certaine confusion. On a souvent confondu tuberculose à un stade précoce ou débutante et tuberculose minime. De même, on a aussi pris l'habitude de confondre tuberculose avancée et tuberculose ancienne ou chronique. Pourtant, les termes « précoce », « débutante », « chronique » et « ancienne » expriment strictement et uniquement une idée de temps, tandis que « minime », « modérée » et « avancée » n'indiquent rien d'autre que l'étendue de la maladie, c'est-à-dire le volume de tissu pulmonaire atteint. En fait, une lésion qui n'existe que depuis quelques mois peut être minime ou très avancée et l'étendue d'une lésion donne étonnamment peu d'indications sur son âge.

L'âge d'une lésion fraîche ne peut être estimé que si l'on dispose des preuves radiographiques d'un poumon antérieurement normal. Quelques enquêtes radiologiques longitudinales ont permis de connaître l'évolution dans le temps de la tuberculose débutante.

Dans l'une de ces enquêtes portant sur une population d'environ 100 000 habitants de Kolín, en Tchécoslovaquie,[2] des personnes de 14 ans et plus ont été soumises à plusieurs reprises à un dépistage radiographique. L'étude (*1,2*) a duré 12 ans, pendant lesquels chaque membre de la population participant à celle-ci a été radiographié cinq fois, à intervalles de 2 à 3 ans. Entre les tournées de radiographie, la recherche des cas a été poursuivie par les services de santé locaux que les sujets fréquentaient en raison de leurs symptômes ou pour un contrôle régulier. Chaque cliché a été archivé avec soin et a donc toujours pu être comparé avec les clichés plus récents. Il a ainsi été possible de déterminer la période pendant laquelle la lésion s'était développée. Les clichés ont été lus de manière indépendante par deux lecteurs et un lecteur arbitre (Tableau 22).

Chez 165 personnes présentant une tuberculose récemment décelée et dont les radiographies antérieures étaient normales, on a mesuré le temps écoulé entre la dernière radiographie thoracique normale et la première comportant une anomalie. Les sujets ont été regroupés en trois catégories : frottis positifs et culture positive, frottis négatifs et culture positive et diagnostic d'abord porté lors de l'autopsie, puis vérifié par un examen bactériologique (*1,2*).

Le Tableau 22 montre qu'en l'espace de 12 mois, 28 cas bactériologiquement positifs se sont développés. A la surprise des chercheurs, une proportion notable de ces cas étaient déjà atteints d'une tuberculose avancée, donnant des frottis positifs par microscopie directe. Fait encore plus frappant : 6 de ces cas sont apparus si vite qu'ils n'ont été décelés qu'à l'autopsie – c'est-à-dire moins de 12 mois après la dernière radiographie thoracique normale (dans certains cas, la tuberculose a été identifiée par le médecin légiste comme la cause principale du décès). Au cours de la deuxième partie de l'étude de Kolín (1965-1972), 10 cas auparavant inconnus de tuberculose récente ont été diagnostiqués à l'autopsie – pour certains, peu de temps après la dernière radiographie normale. Ces 10 cas représentaient un quart de l'ensemble des décès dus

[1] Décédé.
[2] Nom du pays en vigueur au moment de l'étude.

à la tuberculose pendant cette période – et cela en dépit du dépistage systématique et intensif de toute la population. Le nombre réel de décès pourrait même avoir été plus élevé, car un quart seulement des personnes décédées dans la zone étudiée (principalement les décès hospitaliers) ont été soumises à une nécropsie (*2*).

Tableau 22
Intervalle entre la dernière radiographie normale et le diagnostic d'une tuberculose pulmonaire[q]

Intervalle (mois)	Nombre de sujets frottis+, culture+	% cumulé	Nombre de sujets frottis-, culture+	% cumulé	Nombre de sujets tuberculeux diagnostiqués lors de l'autopsie
≤12	8	16	14	14	6
<24	18	52	39	53	7
<36	16	84	31	86	1
≥37	8	100	14	100	3
Total	50		98		17

[q] Source : Références *1,2.*

Les données présentées dans le Tableau 22 pourraient avoir été biaisées, car l'intervalle entre les tournées radiologiques n'était jamais inférieur à 2 ans et était habituellement de 3 ans. A cet égard, des données très intéressantes ont été obtenues au Japon, où des campagnes de radiographie de masse de la population ont été réalisées à intervalles d'un an (*3*). Une étude épidémiologique (*4*) menée dans la préfecture de Niigata (2 350 000 habitants), au Japon, a fourni aussi des données similaires.

Comme évoqué ailleurs (voir « Quel est le rôle du dépistage par examens radiologiques périodiques de masse dans la lutte contre la tuberculose ? », page …), plus de la moitié des cas positifs d'après l'examen par microscopie directe des frottis ont développé une tuberculose dans les 12 mois suivant la dernière radiographie normale. Un cinquième seulement des nouveaux cas ayant été détectés par des enquêtes radiologiques de masse, la majorité d'entre eux (72 %) ont été découverts par les services de santé, dans lesquels ils s'étaient présentés principalement à cause de leurs symptômes. La même constatation s'applique aux nouveaux patients positifs à la culture seulement (*4*).

Les résultats des études précédemment mentionnées amènent aux conclusions suivantes :

- Une forte proportion de nouveaux cas, dont les poumons étaient normaux au départ, sont apparus en l'espace de quelques mois.
- Même des cas de tuberculoses si avancées qu'elles libèrent de grandes quantités de bacilles détectables au microscope, et sont probablement déjà cavitaires, sont apparus très rapidement.
- Un cas de tuberculose avancée à frottis positifs, lorsqu'il est observé pour la première fois, n'est pas nécessairement ancien ou chronique ; il peut également être aussi récent qu'un cas présentant des lésions minimales, positif à la culture uniquement.
- Les deux types de maladie – tuberculose avancée à frottis positifs et tuberculose minimale, positive à la culture seulement – se sont développés dans le même temps. Ainsi, les cas frottis positifs sont probablement apparus si vite qu'ils ne sont pas passés par une phase minimale perceptible. Le développement rapide de la tuberculose ne doit pas être confondu avec ce que l'on appelle la « consomption galopante ». Cette forme de tuberculose fulminante, suivant une évolution exceptionnellement rapide, a été décrite dans la littérature ancienne et observée occasionnellement chez des individus soumis à un stress hors du commun et physiquement vulnérables.

Chaque clinicien expérimenté sait qu'après quelques jours de plaintes parfois vagues ou non caractéristiques (et une radiographie thoracique normale au départ), une pleurite tuberculeuse, accompagnée d'un épanchement atteignant jusqu'à un litre, peut apparaître brutalement ; ou que parfois une lésion pulmonaire

étendue peut se développer dans un poumon initialement normal en l'espace de quelques jours avec apparition d'une cavité en l'espace d'une semaine (*5*).

A l'issue d'une étude menée aux Etats-Unis d'Amérique sur 1000 sujets (*6,7*), les auteurs sont parvenus aux conclusions suivantes :

- Pour la tuberculose pulmonaire, l'apparition soudaine d'une forme symptomatique n'est pas moins fréquente qu'un début insidieux.
- L'étendue de la lésion n'est pas en relation directe avec la durée de la maladie (la majorité des malades parvenus à un stade avancé de la tuberculose ont atteint ce stade dans les six premiers mois).
- Les cavités ne sont pas des phénomènes d'apparition tardive ; leur fréquence est à peu près la même à tous les stades temporels de la maladie.

Une autre enquête a déterminé à quels intervalles il fallait réexaminer les personnes particulièrement à risque (contacts, par exemple) pour découvrir tous les cas au stade le plus précoce possible (*5*). Ces sujets étaient habituellement examinés une fois par an ; cependant, une série d'entre eux a été examinée une fois tous les 6 mois et une autre à intervalles plus courts encore. Dans aucune de ces séries il n'a été possible de diagnostiquer tous les cas avec des lésions minimales. Même en réduisant l'intervalle entre examens à 4 mois, 21 % des sujets dépistés se trouvaient à un stade modérément avancé et une proportion plus faible avait déjà atteint un stade très avancé de la maladie. On a conclu de cette étude que même des examens semestriels étaient trop espacés pour prévenir l'apparition de cas avancés et graves.

Néanmoins, même dans les pays les plus riches, le dépistage radiographique de masse et systématique de la population adulte à intervalles de moins d'un an n'a pas été jugé praticable. En outre, comme l'ont montré les données provenant du Japon, même si un examen plus fréquent pouvait être pratiqué, une forte proportion des tuberculoses bactériologiquement confirmées serait trouvée à un stade avancé et à frottis positifs. Il est manifeste que la radiographie de masse ne parviendra jamais à détecter la majorité des cas immédiatement après le début de la maladie.

Tuberculose débutante et symptômes

On affirme parfois que le dépistage des populations par radiographie de masse est indispensable parce que la moitié environ des nouveaux malades sont asymptomatiques (*2*). Il existe une abondante littérature à ce sujet. Il est connu que le recueil des anamnèses est arbitraire et non fiable, et le fait que de nombreux nouveaux malades soient découverts par le dépistage de masse, parmi des individus apparemment sains, ne signifie pas nécessairement que ces individus sont asymptomatiques. De même, lorsqu'on demande à un nouveau patient s'il a des symptômes et que celui-ci répond négativement, on ne doit pas considérer cette réponse comme une preuve objective de l'absence de symptôme.

Rares sont les études prospectives rapportées jusqu'ici qui ont été conçues de manière à éliminer les biais, au moins dans une certaine mesure. Certaines de ces études ont été mises au point par des sociologues et effectuées par du personnel spécialement formé, utilisant une technique d'entretien standardisé, selon un protocole. Dans une série d'études, les sujets étaient examinés et interrogés en parallèle sans être mis au courant des résultats de leurs examens (*8-13*). Des études socio-épidémiologiques, menées sur une population rurale pauvre de l'Inde au début des années 1960, ont mis en évidence que 95 % des sujets dont les expectorations étaient positives par microscopie directe savaient qu'ils présentaient un ou plusieurs symptômes évocateurs de la tuberculose. Environ 70 % d'entre eux se plaignaient de toux comme symptôme dominant, tandis que d'autres accordaient une plus grande importance à d'autres problèmes (*8,14*). Environ un tiers avaient des symptômes depuis seulement 1 à 3 mois (*9,10*). Cette observation était surprenante dans une population que l'on pensait peu consciente de ses symptômes.

Dans une autre étude prospective portant sur le dépistage d'une population d'environ 6 millions de personnes, quelque 1600 malades frottis positifs ont été interrogés à propos de leurs symptômes. Cette étude, menée en parallèle avec celle de Kolín (voir Tableau 22), faisait partie des projets de l'Unité de Recherche et de Surveillance de la Tuberculose, et les deux populations étudiées avaient une composition similaire. Les résultats ont été remarquablement proches de ceux des études précédemment citées : 73 % des malades se plaignaient de toux, plaçant ce symptôme en première ou en deuxième position par ordre d'importance. Chez

les sujets restants, 20 % se plaignaient de fièvre ou d'une pathologie de type grippal et seuls 7 % disaient ne présenter aucun symptôme subjectif. La durée des symptômes était également similaire : 62 % des sujets présentaient des symptômes depuis moins de 3 mois et 83 % depuis 6 mois au plus.

Il apparaît donc que plus de 90 % des patients frottis positifs par microscopie directe présentent des symptômes et que ces symptômes peuvent être perçus au tout début de la maladie.

On peut se demander si le développement d'une forme moins grave de la maladie – avec des expectorations négatives par microscopie directe et positives à la culture seulement – est asymptomatique. Dans l'étude socio-épidémiologique réalisée en Inde (*8*), 54 % des sujets frottis négatifs et culture positive présentaient un ou plusieurs symptômes évocateurs de tuberculose. Dans l'enquête longitudinale effectuée à Kolín sur la période 1961-1964 (*1*), 91 (51 %) des 180 nouveaux patients positifs à la culture uniquement manifestaient des symptômes. Dans l'étude menée à Niigata (*4*), 63 (57 %) des 109 sujets positifs à la culture seulement présentaient des symptômes qui, dans quatre cinquièmes des cas, avaient duré moins de 3 mois.

Comme plus de 90 % des patients infectieux développent des symptômes perceptibles en l'espace de quelques semaines après l'apparition de la maladie, une détection précoce est possible – non par radiographie de masse traditionnelle, mais par examen des frottis d'expectorations des personnes symptomatiques. La radiographie de masse ne détecterait la plupart des cas qu'un à 3 ans après le début de la maladie (*14*), et donc après que ces cas ont occasionné à la communauté l'essentiel du préjudice qu'ils pourraient lui causer (voir « Quel est le rôle du dépistage par examen radiologique périodique de masse dans la lutte contre la tuberculose ? », page …).

A l'occasion de ses huitième et neuvième réunions (*13,15*), le Comité d'experts OMS de la Tuberculose a souligné l'importance du dépistage des patients symptomatiques. Il a aussi insisté sur la nécessité, pour la collectivité et tous les agents de santé, d'une meilleure connaissance des symptômes évocateurs de la tuberculose. Les patients qui toussent depuis plusieurs semaines doivent prioritairement, dans le cadre du dépistage, subir un examen microscopique des frottis d'expectorations. S'ils sont trouvés frottis positifs par cet examen, ces patients doivent aussi être traités en priorité.

La recherche des patients positifs à la culture seulement est d'une importance secondaire sur le plan épidémiologique. Les patients asymptomatiques ne sont pas une urgence de santé publique. Leur pronostic a de grandes chances d'être favorable et leur contagiosité éventuelle est faible. Il a été prouvé en effet, qu'en absence de toux, l'infection ne se transmet pratiquement pas (*16*).

Références

1. Styblo K et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961–64). *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:819–874.
2. Krivinka R et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. Second report (1965–1972). *Bulletin of the World Health Organization*, 1974, 51:59–69.
3. Iwasaki T. The tuberculosis situation at the beginning of this century. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1974, 49:30–51.
4. Shimao T et al. A study on the mode of detection of newly registered pulmonary tuberculosis patients with special reference to their symptoms. *Reports on Medical Research Problems of the Japan Anti-Tuberculosis Association*, 1974, 21:17.
5. Pinner M, ed. *Pulmonary tuberculosis in the adults. Its fundamental aspects*. Springfield, IL, Thomas, 1945.
6. Douglas BH, Nalbant JP, Pinner M. Acute sub-apical versus insidious apical tuberculosis. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Disease*, 1935, 31:162–173.
7. Douglas BH, Pinner M. Acute sub-apical versus insidious apical tuberculosis; pathogenesis and clinical significance. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Disease*, 1930, 21:305–326.
8. Andersen S. Banerji D. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1963, 29:665–683.

9. Nagpaul DR, Vishwanath MK, Dwarakanath G. A socio-epidemiological study of outpatients attending a city tuberculosis clinic in India to judge the place of specialized centres in a tuberculosis control programme. *Bulletin of the World Health Organization*, 1970, 43:17–34.
10. Baily GV et al. Potential yield of pulmonary tuberculosis cases by direct microscopy of sputum in a district of South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:875–892.
11. Meijer J et al. Identification of sources of infection. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1971, 45:5–54.
12. Alexander CA. Collective participation in the tuberculosis control program. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47:107–121.
13. *Comité OMS d'experts de la Tuberculose*. *Neuvième rapport*. Organisation mondiale de la Santé, 1974 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 552).
14. Toman K. Identification of the sources of tuberculosis infection in countries with a low incidence of tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1974, 49:208–221.
15. *Comité OMS d'experts de la Tuberculose. Huitième rapport*. Organisation mondiale de la Santé, 1964 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 290).
16. Riley RL, O'Grady F. *Airborne infection: transmission and control*. New York, Macmillan, 1961.

15. Quel est le rôle du dépistage par examen radiologique périodique de masse dans la lutte contre la tuberculose ?[1]

H. Rieder[2]

Le dépistage désigne la détection précoce des individus libérant et transmettant des bacilles tuberculeux. Néanmoins, le dépistage n'est pas une fin en soi : son but est de traiter les personnes sources de contamination en vue d'alléger leurs souffrances et de les rendre moins contagieuses.

La capacité des individus excrétant des bacilles à contaminer autrui est extrêmement variable. Des études bactériologiques et épidémiologiques ont révélé des différences fondamentales dans le degré de contagiosité de certaines catégories de patients porteurs d'une tuberculose pulmonaire.

Une étude très complète a été réalisée sur le contenu bactérien des lésions pulmonaires chez des malades n'ayant jamais reçu de chimiothérapie (*1*). Les chercheurs ont trouvé que le nombre de bacilles contenus dans les divers types de lésions variait considérablement. Ainsi, dans un nodule plein encapsulé de 2 cm de diamètre, ne communiquant pas avec les bronches, le nombre de bacilles va d'environ une centaine (10^2) à quelques milliers (10^4) au plus. A l'inverse, une lésion excavée du même volume peut contenir environ 10 millions à 1 milliard de bacilles (10^7-10^9), c'est-à-dire 100 000 fois plus qu'une lésion non cavitaire. Des quantités aussi énormes de bacilles tuberculeux, rejetées dans les expectorations, sont invariablement décelées par la simple microscopie de frottis, tandis que les faibles quantités provenant des lésions non cavitaires ne peuvent souvent être mises en évidence que par culture ou par des techniques d'amplification.

Ceci peut expliquer pourquoi les malades atteints d'une tuberculose non cavitaire et qui sont à la fois frottis positifs et positifs à la culture bénéficient d'un pronostic clinique comparativement favorable. Ils ont une plus grande probabilité d'évoluer vers une guérison spontanée que les malades présentant des lésions cavitaires, qui libèrent de grandes quantités de bacilles tuberculeux décelables à l'examen microscopique direct. De la même façon, les malades différant par le statut bactériologique des expectorations – c'est-à-dire excrétant des quantités limitées ou importantes de bacilles tuberculeux – ne bénéficieront pas du même intérêt de la part des épidémiologistes.

Un certain nombre d'études expérimentales (*2*) et épidémiologiques (*3*-*5*) ont examiné la relation entre la fréquence de l'infection et le statut bactériologique de la source de contamination. La Figure 5 récapitule les principaux résultats de trois études épidémiologiques. Dans chacune de ces études, on a soumis des enfants de moins de 15 ans, en contact avec des cas de tuberculose, à un test tuberculinique, et on les a regroupés en fonction du cas source auquel ils étaient exposés.

Les différences absolues entre les études ne sont pas importantes (ces études ont été effectuées à des moments et dans des contextes divers et en utilisant probablement des définitions variables du terme contact). Ce qui compte, c'est que ces études démontrent clairement que les cas frottis positifs sont une source majeure d'infection : la plus forte prévalence de l'infection tuberculeuse a été systématiquement relevée chez les enfants exposés à des cas de tuberculose à frottis positifs.

D'après l'étude menée en Colombie britannique et au Saskatchewan (*5*), la proportion d'infections attribuables aux cas frottis positifs pourrait être estimée comme indiqué sur la Figure 6. Dans ce contexte, plus de 90 % des infections étaient imputables aux cas frottis positifs. De même, une étude effectuée

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition précédente par K. Toman.

[2] Médecin, Division de la Tuberculose, Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires, Paris, France.

récemment à San Francisco, aux Etats-Unis d'Amérique, en utilisant des techniques d'épidémiologie moléculaire a montré que plus de 80 % de la transmission était due à des cas frottis positifs (*6*).

Figure 5
Risque d'infection des contacts en fonction du statut bactériologique de la source de TB pulmonaire[a]

(S+/C+ désigne les contacts de cas frottis positifs et positifs à la culture, S-/C+ les contacts de cas frottis négatifs et positifs à la culture, et S-/C- les contacts de cas sources dont les frottis comme les cultures sont négatifs.)

Pourcentage infecté
Bedfordshire
Rotterdam
Colombie britannique et Saskatchewan

[a] Source : Références *4* à *6*.

Figure 6
Proportion de la transmission imputable aux cas de tuberculose pulmonaire frottis positifs ou positifs à la culture seulement en Colombie britannique et au Saskatchewan[a]

Pourcentage de cas infectés
Frottis négatifs/positifs à la culture
Frottis positifs/positifs à la culture
Cas de tuberculose pulmonaire

Pourcentage dû aux cas frottis négatifs
Pourcentage dû aux cas frottis positifs
Contacts infectés de moins de 15 ans

[a] Source : Référence *6*.

A partir du moment où il est démontré que les malades frottis positifs constituent la catégorie la plus importante sur le plan épidémiologique, la question qui se pose est : « comment ces individus infectieux sont-ils actuellement découverts ? » et « dans quelle mesure la radiographie de masse contribue-t-elle à la détection de ce groupe hautement prioritaire ? ».

Détection des cas de tuberculose frottis positifs : résultats des examens radiologiques de masse

Le Tableau 23 résume les résultats des enquêtes menées avec l'appui de l'OMS et principalement en coopération avec l'Unité de Recherche et de Surveillance de la Tuberculose (*7*). Dans tous les pays participant à cette enquête, le dépistage par radiographie de masse de la tuberculose était une pratique habituelle depuis environ 20 ans.

Comme le montre le Tableau 23, la radiographie de masse apporte une contribution étonnamment faible au dépistage des cas frottis positifs. La majorité des cas ont été découverts par d'autres moyens, essentiellement la consultation d'un professionnel de la santé par les personnes concernées, motivée par leurs symptômes.

Une autre observation importante faite par les études, en particulier celles menées aux Pays-Bas et à Kolín dans des zones où la population atteignait environ 100 000 habitants, est que, malgré les campagnes intensives de radiographie de masse effectuées tous les 2 à 3 ans, la proportion de cas frottis positifs parmi les cas de tuberculose nouvellement détectés a peu varié. Ainsi, aux Pays-Bas, si les taux annuels d'incidence de la tuberculose ont régulièrement baissé, la proportion de cas frottis positifs est demeurée constante pendant la période d'observation (1951-1967). Sur 100 nouveaux malades excrétant des bacilles tuberculeux, 46 étaient frottis positifs, malgré 17 années de campagnes radiologiques de masse, menées tous les 3 ans (*7*).

Une autre observation également troublante ressort de l'étude de Kolín (Tableau 24). La proportion de nouveaux cas frottis positifs n'a pas substantiellement varié malgré les enquêtes de dépistage répétées, couvrant 95 % de la population concernée de 14 ans et plus (*8*). Trois quarts de ces nouveaux cas se sont développés chez des personnes dont la radiographie thoracique était normale lors de l'enquête précédente. On peut raisonnablement écarter la possibilité que ces cas avancés aient pu évoluer à partir de lésions préexistantes que l'on aurait laisser passer. Chaque cliché a été évalué de manière indépendante par deux lecteurs et un arbitre, et un échantillon de clichés, constitué aléatoirement, a également été examiné par un expert de l'OMS. Pour chaque nouveau cas présentant une image anormale, tous les clichés antérieurs ont été soigneusement examinés en vue de s'assurer qu'il n'existait pas déjà une opacité pulmonaire qui aurait échappé aux lecteurs ou aurait été mal interprétée.

Tableau 23
Mode de détection des cas de tuberculose frottis positifs[a]

Projet	Période étudiée	Nombre de cas frottis positifs	Mode de détection		
			Radiographie de masse (%)	Symptômes (%)	Autre (%)
Saskatchewan	1960–1969	265	12	66	22
Ontario	1967–1968	632	15	66	19
Kolín	1965–1972	132	23	54	23
Pays-Bas	1951–1967	9301	25	39	36

[a] Source : Références *8,9*.

Tableau 24
Cas frottis positifs détectés dans le district de Kolín en Tchécoslovaquie,[a] ***1965-1972***[b]

Méthode de détection	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	Total
Symptômes	16	6	7	9	8	7	8	10	71
Radiographie de masse	–	14	–	–	11	1	–	4	30
Autre	6	4	2	5	3	3	4	4	31
Total	22	24	9	14	22	11	12	18	132

[a] Nom du pays en vigueur au moment de l'étude.
[b] Source : Référence *9*.

Figure 7
Intervalle entre la dernière radiographie normale et l'apparition d'une tuberculose chez des personnes présentant différents statuts bactériologiques (Niigata, Japon)[a]

Chaque barre représente l'ensemble des cas ayant le statut bactériologique indiqué au moment de leur détection.

Statut bactériologique du patient au moment de sa détection
Frottis positifs
Frottis négatifs, culture positive
Frottis négatifs, culture négative
Moins d'un an
Plus d'un an, moins de 2 ans
Plus de 2 ans, moins de 3 ans

Plus de 3 ans
Durée inconnue

[a] Source : Références *8* à *10*.

Tous les cas de tuberculose et tous les sujets présentant une radiographie thoracique anormale découverts dans l'une des enquêtes ont été soit traités, soit placés sous surveillance stricte. On s'attendait par conséquent à ce que les nouveaux cas détectés lors des enquêtes ultérieures soient principalement des sujets présentant auparavant des images radiologiques normales. On pensait ainsi les découvrir à un stade très précoce – au pire lorsque les expectorations seraient positives à la culture seulement. Cependant, année après année, une proportion considérable des cas nouvellement diagnostiqués avaient déjà une tuberculose avancée à frottis positifs. Puisque, dans la majorité des cas (environ 75 %), il n'existait aucune lésion pulmonaire décelable lors des examens antérieurs, la seule conclusion possible était que la plupart des nouveaux cas de tuberculose frottis positifs avaient dû se développer très rapidement. Cette conclusion a été mise à l'épreuve et confirmée (*8-10*), voir Figure 7.

La Figure 7 montre que plus de 50 % des cas frottis positifs nouvellement découverts se sont développés en moins d'un an. Les cas positifs à la culture (présentant habituellement des lésions pulmonaires minimales) sont apparus dans le même intervalle. Il semble que les nouvelles lésions pulmonaires se développent dès le départ soit lentement, soit rapidement. Pour des raisons encore partiellement inconnues, les bacilles tuberculeux se développent très lentement dans certaines lésions et ne sont donc présents qu'en faibles quantités, mais croissent à un rythme très rapide dans d'autres, en donnant des numérations énormes en l'espace de quelques semaines. Ce serait donc une erreur de considérer tous les patients atteints d'une tuberculose cavitaire à frottis positifs comme des cas anciens et chroniques, dus à un retard de diagnostic par négligence du malade ou du médecin. Comme le montre la Figure 7, des tuberculoses pulmonaires à frottis positifs peuvent être ni plus anciennes, ni plus récentes que de petites lésions pulmonaires positives à la culture seulement, car la moitié au moins de ces tuberculoses se sont développées en moins d'un an, chez des personnes apparemment en bonne santé et présentant une image radiologique normale.

Figure 8
***Pourcentage cumulé de positivité des frottis d'expectorations après l'apparition des symptômes chez des personnes dont les frottis sont finalement devenus positifs, Suède, 1910-1911 et 1934*[a]**

Pourcentage cumulé de frottis positifs
Intervalle entre l'apparition des symptômes et le premier frottis positif (mois)

[a] Source : Référence *11*.

Les données de l'étude de Kolín montrent également que chez quatre cinquièmes environ des nouveaux malades qui présentaient une radiographie thoracique normale lors de la campagne radiologique de masse précédente, la tuberculose s'est développée en moins de 3 ans. Il semble ainsi que la radiographie de masse, lorsqu'elle est pratiquée à intervalles de 3 ans, échoue dans une large mesure à détecter les cas de tuberculose suffisamment tôt après l'apparition de la maladie. Même s'il est ramené à 6 mois, l'intervalle entre radiographies peut encore être trop long, comme l'a montré une étude suédoise (*11*). L'évolution entre l'apparition des symptômes et la tuberculose confirmée à frottis positifs s'est révélée très rapide chez une forte proportion des sujets (Figure 8).

Conclusions

Il a été prouvé que la détection précoce de tous les cas de tuberculose à frottis positifs – qui sont aussi les sources les plus dangereuses d'infection – était impossible à réaliser par des examens radiologiques périodiques de masse, même pratiqués de manière très rapprochée (*12*). La grande majorité des cas frottis positifs apparaissent dans un délai plus réduit que l'intervalle le plus court praticable entre deux campagnes radiologiques de masse. En outre, 90 % des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire à évolution rapide présentent des symptômes objectifs, tels que toux, fièvre, perte de poids, expectorations, hémoptysie (*13*).

Ces symptômes apparaissent peu après le début de la maladie, incitant la personne à consulter un médecin. La plupart des cas de tuberculose à frottis positifs ne sont donc pas détectés par les campagnes périodiques de dépistage mais plutôt par les services de santé permanents, que le malade consulte quand il se sent malade.

Pour toutes ces raisons, la radiographie de masse n'est pas une méthode de dépistage recommandée. De plus, le manque de routes praticables, la fréquence des pannes des véhicules et des appareils de radiologie ainsi que le coût élevé et la rareté des pièces de rechange et des ateliers de réparation sont autant d'obstacles à la réalisation périodique efficace des campagnes radiologiques de masse.

Dans son neuvième rapport (*14*), le Comité OMS d'experts de la Tuberculose a noté que : « la radiophotographie de masse est une méthode très coûteuse de dépistage de la tuberculose, même lorsque la prévalence est forte. La radiographie de masse présente encore d'autres inconvénients :

1. On ne lui doit qu'une faible proportion du nombre total des cas découverts.
2. Elle n'a pas d'effet notable sur le nombre de cas à étalements positifs qui sont découverts ultérieurement, car ces cas apparaissent habituellement de façon soudaine entre deux tournées d'examens radiographiques de masse (d'où la nécessité de maintenir en place, pour une durée indéfinie, les moyens de dépistage et de traitement).
3. Elle mobilise des techniciens et du personnel médical hautement qualifié, dont les services seraient mieux employés ailleurs.
4. Les appareils ou les véhicules sont souvent hors d'usage pendant des mois en raison de pannes, notamment là où il est difficile de se procurer des pièces de rechange.

Le Comité a conclu que la politique de dépistage systématique de la tuberculose par des unités mobiles d'examen radiologique de masse devait être abandonnée ».

Références

1. Canetti G. The John Burns Amberson lecture. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1965, 92:687–703.
2. Riley RL et al. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *American Review of Respiratory Disease*, 1962, 85:511–525.
3. Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *American Review of Respiratory Disease*, 1954, 69:724–732.
4. van Geuns HA, Meijer J, Styblo K. Results of contact examination in Rotterdam, 1967–1969. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1975, 50:107–121.
5. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1975, 50:90–106.
6. Behr MA et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli, *Lancet*, 1999, 353:444–449.
7. Meijer J et al. Identification of sources of infection. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1971, 45:5–54.
8. Krivinka R et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. Second report (1965–1972). *Bulletin of the World Health Organization*, 1974, 51:59–69.
9. Styblo K et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961–64). *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:819–874.
10. Shimao T et al. A study on the mode of detection of newly registered pulmonary tuberculosis patients with special reference to their symptoms. *Report on Medical Research Problems of the Japan Anti-Tuberculosis Association*, 1974, 22:17–41.
11. Berg G. The prognostis of open pulmonary tuberculosis. *A clinical-statistical analysis*. In: Lund, Sweden, Håkan Ohlson, 1939:1–207.
12. Toman K. Mass radiography in tuberculosis control. *WHO Chronicle*, 1976, 30:51–57.

13. Baneriji D, Andersen S. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1963, 29:665–683.
14. *Comité OMS d'experts de la Tuberculose*. *Neuvième rapport*. Organisation mondiale de la Santé, 1974 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 552).

16. En quoi le diagnostic de la tuberculose chez des personnes infectées par le VIH diffère-t-il du diagnostic de cette maladie chez des individus non infectés par ce virus ?

A. Harries[1]

La tuberculose pulmonaire est la forme la plus courante de la tuberculose chez les adultes infectés par le VIH. La tuberculose se déclare à différents stades de l'infection à VIH, le tableau clinique étant en corrélation avec le statut immunologique du patient. Aux stades précoces de l'infection à VIH, lorsque l'immunité n'est que partiellement compromise, la maladie présente des caractéristiques plus typiques de la tuberculose, avec souvent une cavité dans le lobe supérieur, et ressemble aux formes observées dans la période pré-VIH/sida. A mesure que la déficience immunitaire s'aggrave, les malades infectés par le VIH présentent des formes pulmonaires atypiques, ressemblant à une tuberculose primaire ou à une forme extrapulmonaire et disséminée, accompagnée couramment d'une adénopathie hilaire et d'une infection du lobe pulmonaire inférieur (*1*).

Diagnostic de la tuberculose pulmonaire

Les ***caractéristiques cliniques*** de la tuberculose pulmonaire sont généralement similaires chez les patients infectés par le VIH et chez ceux séronégatifs pour ce virus. Néanmoins, la toux est moins souvent signalée chez les personnes porteuses du VIH, probablement parce que la baisse de l'immunité à médiation cellulaire fait qu'il apparaît moins de cavités, d'inflammation et d'irritation endobronchique (*2*). De même, l'hémoptysie, qui résulte de la nécrose caséeuse des artères bronchiques, est moins courante chez les personnes infectées par le VIH.

Les ***tests tuberculiniques cutanés*** ont un intérêt limité pour le diagnostic individuel des adultes, en dépit de leur utilité pour mesurer la prévalence de l'infection tuberculeuse dans une collectivité. En présence d'une tuberculose active, ce test peut rester négatif. Par exemple, une étude menée au Zaïre chez des sujets atteints de tuberculose pulmonaire et positifs pour le VIH a relevé une anergie cutanée pour 8 % de ceux présentant une numération des lymphocytes CD4 >500/µl et pour 54 % de ceux ayant une numération des CD4 <200/µl (*3*).

La ***microscopie de frottis d'expectorations*** reste l'outil diagnostique de référence pour la tuberculose, même dans les zones de forte prévalence du VIH. Des études systématiques réalisées en Afrique subsaharienne ont montré que la plupart des personnes atteintes d'une tuberculose pulmonaire et infectées par le VIH étaient frottis positifs, bien que la proportion d'individus suspects de tuberculose pulmonaire et frottis négatifs soit plus grande chez les personnes infectées par le VIH que chez les tuberculeux séronégatifs pour le VIH (*1,4*). Les malades frottis positifs et infectés par le VIH ont également tendance à excréter notablement moins d'organismes dans leurs expectorations que les malades séronégatifs pour le VIH, d'où un risque que les bacilles acidorésistants ne soient pas décelés si le nombre de champs examinés au microscope de forte puissance est insuffisant.

[1] Conseiller technique, Programme national de lutte antituberculeuse du Malawi, Lilongwe, Malawi.

Figure 9
Images radiologiques obtenues chez les malades tuberculeux infectés par le VIH

Stade précoce de l'infection à VIH

Stade tardif de l'infection à VIH (immunodépression sévère)

Une ***radiographie thoracique*** s'impose chez les personnes suspectées de tuberculose et frottis négatifs qui ne répondent pas à une cure d'antibiotique à large spectre. Les bronchites et les pneumonies à *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* et autres agents pathogènes courants sont fréquentes chez les personnes infectées par le VIH. Aucune image radiologique n'est typique et n'a de valeur diagnostique pour la tuberculose, bien que la présence de cavités, d'une distribution apicale des opacités, d'une fibrose, d'une rétraction ou de calcifications pulmonaires fasse partie des traits caractéristiques classiques de cette maladie. Les personnes infectées par le VIH dont la fonction immunitaire est relativement bien préservée présentent souvent ces caractéristiques typiques, tandis que chez les individus plus immunodéprimés, la radiographie donne plus fréquemment des images atypiques, comme des infiltrats pulmonaires touchant les lobes inférieurs et une lymphadénopathie intrathoracique. Parfois, la radiographie thoracique est normale (*1,4*) : dans une étude menée aux Etats-Unis d'Amérique, 21 % des sujets tuberculeux frottis positifs et/ou positifs à la culture avec une numération des CD4 <200/µl présentaient une radiographie normale (*5*).

D'autres maladies que la tuberculose peuvent être à l'origine des images radiologiques classiques et atypiques. Si les frottis sont négatifs, il faut envisager d'autres pathologies dans le cadre du diagnostic différentiel.

Parmi les maladies pulmonaires importantes liées au VIH qui peuvent être confondues avec une tuberculose pulmonaire, on peut mentionner la pneumonie bactérienne, la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, le sarcome de Kaposi, des infections fongiques et la nocardiose.

Tuberculose extrapulmonaire

Chez les personnes infectées par le VIH, la tuberculose extrapulmonaire se manifeste principalement par une lymphadénopathie, un épanchement pleural, un épanchement péricardique ou une tuberculose miliaire (*1,4*). Le diagnostic définitif d'une tuberculose extrapulmonaire est souvent difficile en raison de la rareté des établissements qui le pratiquent : en République-Unie de Tanzanie, 18 % seulement des malades considérés comme atteints d'une tuberculose extrapulmonaire avaient eu la confirmation en laboratoire de leur diagnostic (*6*).

La tuberculose extrapulmonaire ne se présente en général pas différemment chez les personnes infectées par le VIH et chez celles qui ne le sont pas. Cependant, en présence du VIH, la lymphadénopathie tuberculeuse peut prendre une forme aiguë et ressembler à une infection bactérienne pyogène aiguë. Le diagnostic peut être porté grâce à des techniques telles que l'aspiration à l'aiguille, la recherche d'une caséation macroscopique sur des biopsies de ganglion lymphatique et l'examen de frottis directs de surface. En cas de méningite tuberculeuse, le liquide céphalorachidien est parfois parfaitement normal chez les malades co-infectés par le VIH. La tuberculose disséminée (miliaire) peut être extrêmement difficile à diagnostiquer. En Côte d'Ivoire, par exemple, on a relevé cette pathologie chez 44 % des personnes autopsiées avec un syndrome cachectisant du VIH, ce diagnostic n'ayant été porté qu'après la mort (*7*). Les bactériémies à *Mycobacterium tuberculosis* sont parfois fréquentes et peuvent s'accompagner de toux et d'anomalies radiologiques dans moins de la moitié des cas (*8-10*). La tuberculose péricardique n'est pas rare et peut faire l'objet d'un diagnostic présomptif d'après la forme ballonnée caractéristique de l'ombre cardiaque sur la radiographie thoracique.

Diagnostic de la tuberculose chez l'enfant

Chez les enfants séropositifs pour le VIH comme chez les adultes porteurs de ce virus, la tuberculose pulmonaire est la forme la plus courante de la tuberculose. Le diagnostic d'une tuberculose pulmonaire chez un enfant de moins de 4 ans a toujours été difficile et l'infection par le VIH accentue encore cette difficulté. On constate une forte incidence de l'anergie cutanée chez les enfants séropositifs atteints de tuberculose et la

plupart des cas sont diagnostiqués sur la base de critères cliniques non spécifiques et radiologiques. En raison des difficultés fréquentes pour différencier une pathologie pulmonaire liée au VIH d'une tuberculose pulmonaire, cette dernière maladie est probablement sous-diagnostiquée chez l'enfant dans de nombreuses régions.

Conséquences des difficultés diagnostiques

L'émergence du VIH/sida a rendu le diagnostic de la tuberculose encore plus difficile et il est probable que des tuberculoses sont fréquemment diagnostiquées de manière erronée chez des personnes atteintes d'autres pathologies liées au VIH. Bien que peu ait été fait pour résoudre ou même délimiter cet important problème, ces diagnostics faux positifs ne représentent généralement qu'une faible proportion de l'ensemble des formes de tuberculose notifiées et ne remettent pas en question les augmentations énormes observées du nombre de notifications de tuberculoses dans les zones d'endémie du VIH. L'examen des frottis d'expectorations reste la pierre angulaire du diagnostic de cette maladie, en permettant d'identifier les patients contagieux et ainsi d'interrompre la transmission.

Références

1. Raviglione MC et al. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS*, 1997, 11:S115–S123.
2. Elliott AM et al. Impact of HIV on tuberculosis in Zambia: a cross-sectional study. *British Medical Journal*, 1990, 301:412–415.
3. Mukadi Y et al. Spectrum of immunodeficiency in HIV-1 infected patients with pulmonary tuberculosis in Zaire. *Lancet*, 1993, 342:143–146.
4. Harries AD. Tuberculosis in Africa: clinical presentation and management. *Pharmacology and Therapeutics*, 1997, 73:1–50.
5. Greenberg SD et al. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology*, 1994, 193:115–119.
6. Richter C et al. Extrapulmonary tuberculosis – a simple diagnosis? *Tropical Geographical Medicine*, 1991, 43:375–378.
7. Lucas SB et al. Contribution of tuberculosis to slim disease in Africa. *British Medical Journal*, 1994, 308:1531–1533.
8. Shafer RW et al. Frequency of *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *American Review of Respiratory Disease*, 1989, 140:1611–1613.
9. Archibald LK et al. Fatal *Mycobacterium tuberculosis* bloodstream infections in febrile hospitalized adults in Dar es Salaam, Tanzania. *Clinical Infectious Diseases*, 1998, 26:290–296.
10. Mc Donald LC et al. Unrecognized *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia among hospital inpatients in less developed countries. *Lancet*, 1999, 354:1159–1163.

17. Quel est le rôle du test tuberculinique cutané dans le diagnostic de la tuberculose ?

D. Menzies[1]

Le test tuberculinique cutané semble une option attrayante car simple sur le plan technologique, peu onéreuse et relativement facile à administrer et à lire. Cependant, son interprétation reste un sujet de controverses et de malentendus, suscités notamment par les résultats fortement divergents de différentes études. Cette grande variabilité des résultats ne résulte pas de variations de la sensibilité ou de la précision du test, mais plutôt de différences considérables dans la prévalence des faux positifs et des faux négatifs et dans la fréquence des résultats faux positifs et faux négatifs dans les différentes populations.

Le test tuberculinique est pratiquement le seul outil actuellement disponible pour diagnostiquer l'infection tuberculeuse. Son utilité dépend de la situation clinique et de la population, ainsi que de la disponibilité de moyens pour gérer les réactions à la tuberculine. Ce test est utile pour identifier les personnes courant un risque important de contracter la maladie, comme celles infectées par le VIH ou les contacts rapprochés de tuberculeux contagieux, pour lesquelles le traitement d'une infection tuberculeuse latente serait bénéfique (voir « Quel est le rôle du traitement des infections tuberculeuses latentes dans un programme de lutte antituberculeuse ? » page …).

Cependant, ce test n'est pas intéressant pour diagnostiquer la tuberculose maladie et constitue souvent une source d'erreurs dues aux résultats faux positifs et faux négatifs. Lors du diagnostic, le test tuberculinique peut être faux négatif chez 10 à 47 % des personnes atteintes d'une tuberculose active (*1-4*). La probabilité de réaction faussement négative augmente avec l'étendue de la maladie et l'âge de l'individu. Fait intéressant : l'anergie tuberculinique semble temporaire ; plus de 95 % des patients testés après un mois ou plus de traitement fournissent un résultat positif au test (*5*). En présence d'une co-infection par le VIH, une proportion beaucoup plus importante de patients atteints de tuberculose active donnent une réaction faussement négative au test. Ce résultat est lié au degré d'immunodépression : on observe un test tuberculinique faux négatif chez 30 % des patients avec une numération des CD4 >500/µl et chez près de 100 % des patients avec une numération des CD4 <200/µl (*6,7*).

Le test tuberculinique offre une mesure non spécifique de la sensibilisation mycobactérienne antérieure. Il peut être positif chez les individus vaccinés auparavant par le BCG – même si, lorsque ce vaccin est administré avant l'âge d'un an, il est rare d'observer une réaction de plus de 10 mm au-delà de 5 ans (*8*). Chez les individus vaccinés à un âge plus avancé, par exemple à l'école primaire, 15 à 25 % restent positifs jusqu'à 20-25 ans (*8-10*). On obtient aussi couramment des résultats faux positifs du fait de sensibilités croisées à des antigènes mycobactériens non tuberculeux (*11*), fréquemment rencontrés sous les climats tropicaux et subtropicaux (*5,12,13*).

La plus importante limitation du test tuberculinique dans le diagnostic de la tuberculose est son inaptitude à différencier une infection latente ou dormante d'une infection associée à une tuberculeuse active. Si on utilise ce test en tant que moyen d'investigation chez des patients présentant des symptômes pulmonaires, le fait d'obtenir un résultat positif n'accroît que marginalement la probabilité que le patient ait une tuberculose. En effet, même parmi les patients dont le résultat positif résulte d'une infection tuberculeuse vraie, la grande majorité n'aura pas une tuberculose active au moment de l'évaluation.

[1] Directeur de l'Unité Tuberculose, Institut thoracique de Montréal, Université McGill, Montréal, Canada.

Dans un contexte de dépistage, le test tuberculinique est encore moins utile pour détecter la tuberculose maladie. Dans les situations de forte prévalence de la tuberculose, comme dans les pays en développement par exemple, un test négatif peut induire en erreur.

L'ampleur de la réaction aide-t-elle à différencier l'infection tuberculeuse de la tuberculose maladie ?

Les réactions tuberculiniques de grande ampleur sont toujours plus impressionnantes, pour les patients comme pour les prestateurs de soins de santé. C'est une idée fausse très répandue de croire que les réactions tuberculiniques de ce type ont une plus forte probabilité d'indiquer une tuberculose active. Comme le montre la Figure 10, ce n'est pas le cas. Il est vrai que la probabilité de tuberculose maladie varie selon que la réaction est supérieure ou inférieure à 5 mm. Néanmoins, au-delà de 5 mm, l'étendue de la réaction ne permet aucunement de différencier les sujets présentant une tuberculose active, une tuberculose inactive (radiographie thoracique anormale), une infection récente (contacts rapprochés) ou une infection lointaine. Par conséquent, au-delà d'un certain seuil, l'ampleur de la réaction n'apporte rien à l'interprétation de la réaction tuberculinique (*1*).

Figure 10
Réactions tuberculiniques types des personnes ayant une tuberculose active, de celles ayant une tuberculose inactive, des contacts de cas actifs et des individus normaux[a]

Le lissage des courbes a été effectué en utilisant la moyenne glissante sur trois points. Les réactions tuberculiniques de 0 mm ne sont pas représentées.

Pourcentage ayant réagi

Individu normal

Contacts

TB active

TB inactive

Réaction tuberculinique en mm

[a] Adapté d'après la référence *1*.

Références

1. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Menzies D. Does size matter? Utility of size tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 162:1419–1422.
2. Rooney JJ et al. Further observations on tuberculin reactions in active tuberculosis. *American Journal of Medicine*, 1976, 60:517–521.
3. Holden M, Dubin MR, Diamond PH. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1971, 285:1506-1509.
4. Harrison BDW, Tugwell P, Fawcett IW. Tuberculin reaction in adult Nigerians with sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1975, 1:421–424.
5. WHO Tuberculosis Research Office. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. *Bulletin of the World Health Organization*, 1955, 22:63–83.
6. Graham NM et al. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1-seropositive and –seronegative intravenous drug users. *Journal of the American Association*, 1992, 267:369–373.
7. Markowitz N et al. Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons. *Annals of Internal Medicine*, 1993, 119:185–193.

8. Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette–Guérin vaccination on tuberculin reactivity. *American Review of Respiratory Disease*, 1992, 145:621–625.
9. Comstock GW, Edwards LB, Nabangxang H. Tuberculin sensitivity eight to fifteen years after BCG vaccination. *American Review of Respiratory Disease,* 1971, 103:572–575.
10. Horwitz O, Bunch-Christensen K. Correlation between tuberculin sensitivity after 2 months and 5 years among BCG vaccinated subjects. *Bulletin of the World Health Organization*, 1972, 47:49–58.
11. Palmer CE et al. Experimental and epidemiologic basis for the interpretation of tuberculin sensitivity. *The Journal of Pediatrics*, 1959, 55:413–428.
12. Edwards LB et al. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. *American Review of Respiratory Disease*, 1969, 99:1–132.
13. Paul RC et al. Multiple skin testing of Kenyan schoolchildren with a series of new tuberculins. *The Journal of Hygiene (London)*, 1975, 75:303–313.

18. Quels sont les rôles actuel et potentiel des tests diagnostiques autres que la microscopie et la culture d'expectorations ?

D. Menzies[1]

L'examen des frottis d'expectorations à la recherche de bacilles acidorésistants (BAAR) est un moyen peu onéreux et hautement spécifique d'identifier les sources contagieuses propageant la tuberculose. Il a cependant comme inconvénient d'être relativement exigeant en main-d'oeuvre. Si les techniciens de laboratoire manquent de formation, de motivation, de temps ou de supervision, les résultats des examens de frottis dans les conditions programmatiques peuvent être bien inférieurs à ce qu'ils pourraient être. En Afrique, où la charge de cas dans certain pays a augmenté d'un facteur 2 à 4, pas moins d'un quart des patients diagnostiqués comme atteints d'une tuberculose à frottis négatifs sont en fait frottis positifs (*1*). En outre, la recherche des BAAR sur des frottis suppose deux visites du patient au centre de santé et ne permettra pas, même si elle est pratiquée de manière optimale, d'identifier les patients dont les expectorations ne contiennent qu'un petit nombre de bacilles et ne sont positives qu'à la culture (voir « Quel est le rôle de la culture mycobactérienne dans le diagnostic et la définition des cas ? », page …). Même si ces patients ne représentent qu'une faible proportion de la transmission de la tuberculose et de la mortalité due à cette maladie, leur diagnostic et leur prise en charge peuvent absorber une part importante des efforts du personnel clinique et de santé publique chargé de la lutte antituberculeuse. Il est donc souhaitable de disposer d'un test rapide et peu coûteux, plus simple à mettre en oeuvre que l'examen microscopique des frottis et/ou capable de repérer les tuberculoses à frottis négatifs et extrapulmonaires. Les tests chimiques utilisés pour orienter vers un diagnostic de tuberculose extrapulmonaire (par exemple le dosage de l'adénosine déaminase ou la détection de l'acide tuberculostéarique) ne sont pas considérés dans ce document.

Tests immunologiques

Le test tuberculinique cutané

Le test tuberculinique cutané est en usage clinique depuis plus de 90 ans (voir « Quel est le rôle du test tuberculinique cutané dans le diagnostic de la tuberculose ? », page …). Cependant, il n'est pas capable de différencier l'infection tuberculeuse de la tuberculose maladie, et certaines personnes atteintes d'une tuberculose active présentent au départ un test tuberculinique négatif. Il est donc de peu d'utilité dans le diagnostic de la tuberculose maladie chez l'adulte.

Sérologie

Le terme « sérologie » désigne ici la mesure de la réponse humorale (réponse en anticorps, le plus souvent en IgG) à *Mycobacterium tuberculosis* par des tests sanguins. Robert Koch a introduit le premier test sérologique en 1898 mais, après plus d'un siècle de développement, aucun des tests actuellement disponibles

[1] Directeur de l'Unité Tuberculose, Institut thoracique de Montréal, Université McGill, Montréal, Canada.

n'offre une sensibilité et une spécificité adéquates. Ceci résulte probablement du fait que la réponse immunitaire primaire à *M. tuberculosis* est à médiation cellulaire et non humorale (*2*). Des éléments récents laissent à penser que la réponse humorale à cette mycobactérie est hétérogène (*3,4*). Dans une étude portant sur 59 patients atteints d'une tuberculose active, 52 (88 %) présentaient une réponse en anticorps détectable à l'un au moins des 10 antigènes mycobactériens, mais moins de 50 % réagissaient à tous les antigènes pris séparément (*4*).

Les premiers test sérologiques utilisaient des extraits bruts tels que de la matière de test tuberculinique et offraient une sensibilité et une spécificité médiocres (*2*). On a développé plus récemment des tests utilisant des antigènes hautement purifiés, plus sensibles et plus spécifiques (*2*). Le principal avantage de ces nouveaux tests est que leurs résultats sont disponibles en une heure et que, mettant en oeuvre une technologie simple, ils ne requièrent que peu d'équipement et de formation. Ces dernières années, de nombreux fabricants ont mis sur le marché des tests sérologiques (*5*). Ceux-ci sont facilement disponibles et relativement peu onéreux (environ US $1 par test), ce qui les rend attractifs pour les pays pauvres, dans lesquels ils font l'objet d'un marketing agressif. Cependant, leur principal inconvénient reste une sensibilité et une spécificité médiocres (*5,6*). C'est chez les individus atteints de tuberculose à frottis positifs qu'ils sont les plus sensibles (*3,7,8*), mais ils le sont bien moins chez les enfants (*9*), chez les personnes ayant une tuberculose extrapulmonaire (*8,10*), celles infectées par le VIH (*11*) et celles à frottis négatifs (*8,10*), c'est-à-dire les personnes pour lesquelles un autre test rapide serait particulièrement utile en raison du manque de sensibilité de l'examen de frottis. La spécificité semble être maximale chez les volontaires sains des pays non endémiques (*3,7*). Elle est bien inférieure dans les populations testées auxquelles on s'intéresse, comme les contacts proches des cas actifs, les patients suspects de tuberculose et les populations des zones d'endémie (*6*). Ces tests sérologiques ne peuvent différencier de façon fiable une tuberculose active d'une infection par *M. tuberculosis*. Actuellement (2003), ces tests n'ont donc aucun rôle dans le diagnostic de la tuberculose.

Mesures de l'immunité à médiation cellulaire

Au cours de la dernière décennie, les progrès de la biologie moléculaire ont conduit au développement de tests pour évaluer l'immunité à médiation cellulaire contre *M. tuberculosis*. Les lymphocytes circulants sont extraits d'échantillons de sang veineux et exposés à des antigènes purifiés de *M. tuberculosis* ; 6 à 24 heures plus tard, on mesure la production de cytokines (médiateurs inflammatoires, le plus souvent l'interféron gamma) (*12*).

Le principal avantage théorique de cette technique est qu'elle mesure la réponse immunitaire primaire des êtres humains à la tuberculose. Par ailleurs, 20 à 47 % des personnes atteintes d'une tuberculose étendue peuvent être anergiques au moment du diagnostic (*13-16*). Bien que temporaire et se résolvant au bout d'un mois ou plus de traitement (*17*), ce phénomène peut diminuer la sensibilité et l'utilité de ce type de test, notamment dans les pays où la tuberculose est fortement prévalente. Un autre inconvénient de ce test tient à sa grande complexité : il n'est actuellement pratiqué que par un petit nombre de laboratoires de recherche de pointe, dans des pays industrialisés. Des travaux de recherche supplémentaires pour simplifier et automatiser cette technique, puis valider la méthode obtenue et estimer sa sensibilité, sa spécificité et sa valeur prédictive, seraient nécessaires avant que le test ne puisse entrer en usage clinique.

Tests d'amplification

Les tests d'amplification, développés pour un grand nombre de micro-organismes dont *M. tuberculosis*, représentent une autre application clinique pratique de la recherche en biologie moléculaire. Des sondes d'acide nucléique hautement spécifiques (amorces) reconnaissent des segments spécifiques de l'ADN cible et se fixent à eux. L'ADN du micro-organisme et l'amorce sont répliqués sur un grand nombre de cycles, de sorte que leur ADN est copié et recopié de multiples fois – ou « amplifié ». Une fois l'amplification terminée, on ajoute une sonde ADN qui se lie uniquement à l'ADN amplifié du micro-organisme, en produisant une réaction colorimétrique, mesurable (*18*).

Cette technique offre les principaux avantages suivants : le délai d'obtention des résultats se compte plutôt en heures [même si certains tests d'amplification peuvent prendre plusieurs jours (*19*)], la spécificité

peut atteindre 98-100 % (*20*), la sensibilité est supérieure à 95 % pour les expectorations donnant des frottis positifs pour les BAAR, mais se situe seulement entre 50 et 60 % pour les prélèvements provenant d'individus frottis négatifs et positifs à la culture (*21-23*). Des tests d'amplification récemment mis au point pourraient apporter une meilleure sensibilité sur les prélèvements donnant des frottis négatifs, tout en conservant le même degré de spécificité (*19,20,24*).

Les principaux inconvénients de la méthode sont son coût, sa complexité et sa faible spécificité (forte proportion de faux positifs) en conditions de terrain (*25,26*). Les tests « sur place » peuvent coûter moins cher, mais prennent plus de temps, sont plus difficiles à pratiquer (*19*) et exigent des techniciens mieux formés. Il existe des systèmes hautement automatisés, mais l'investissement initial comme les coûts ordinaires par test sont élevés et dépassent US $15 par unité. Le coût élevé de ces tests et/ou leur complexité font qu'ils sont inapplicables dans les pays de forte prévalence de la TB et à faibles ressources. Néanmoins, un test coûtant jusqu'à US $6 peut avoir un rapport coût/efficacité acceptable dans ces pays car il permet de détecter précocement les personnes atteintes d'une tuberculose active et d'éviter de traiter celles qui, bien que cliniquement suspectes, ne présentent pas de tuberculose active. Les promesses des tests d'amplification se heurtent souvent à l'obtention d'une forte proportion de résultats faux positifs dans les conditions programmatiques. Le manque de sensibilité de ces tests chez les individus frottis négatifs et leur incapacité à la fois à quantifier les mycobactéries et à différencier les bacilles viables de ceux qui ne le sont pas restreignent également leur apport, au-delà des informations déjà fournies par l'examen de frottis.

Résumé

La microscopie de frottis est un examen très peu onéreux et hautement spécifique, mais elle nécessite beaucoup de main-d'oeuvre et ne détecte pas les tuberculoses à frottis négatifs et extrapulmonaires. De nouveaux tests immunodiagnostiques font l'objet d'une recherche active et offrent l'espoir d'un diagnostic rapide et exact, avec des équipements, des produits et du personnel adaptés aux pays à ressources limitées. Actuellement, cependant, on ne dispose d'aucun test sérologique recommandable pour l'usage clinique courant, et les tests de mesure de la réponse à médiation cellulaire à *M. tuberculosis* ne sont applicables que dans des établissements de recherche. Les tests d'amplification sont prometteurs car d'une part, ils offrent une sensibilité satisfaisante et des possibilités d'atteindre une bonne spécificité et, d'autre part, ils sont applicables directement sur des échantillons cliniques tels que les expectorations. Pour le moment, le coût élevé des équipements et des produits et la faible spécificité de ces tests sur le terrain font qu'ils ne conviennent pas aux pays pauvres. Aucun des nouveaux tests ne permet la quantification de *M. tuberculosis* dans les expectorations. Ainsi, même si une nouvelle méthode plus simple et moins onéreuse devenait disponible, l'examen microscopique des frottis resterait probablement nécessaire pour identifier et suivre les individus les plus gravement malades et les plus contagieux.

Références

1. Hawken MP et al. Under-diagnosis of smear-positive pulmonary tuberculosis in Nairobi, Kenya. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:360–363.
2. Daniel TM, Debanne SM. The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosordent assay. American Review of Respiratory Disease, 1987, 135:1137-1151.
3. Verbon A et al. Evaluation of different tests for the serodiagnosis of tuberculosis and the use of likelihood ratios in serology. *American Review of Respiratory Disease*, 1993, 148:378–384.
4. Lyashchenko K et al. Heterogeneous antibody responses in tuberculosis. *Infection and Immunity*, 1998, 66:3936–3940.
5. Pottumarthy S, Wells VC, Morris AJ. A comparison of seven tests for serological diagnosis of tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2000, 38:2227–2231.
6. Somi GR et al. Evalution of the MycoDot test in patients with suspected tuberculosis in a field setting in Tanzania. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:231–238.
7. Amicosante M et al. Sensitivity and specificity of a multi-antigen ELISA test for the serological diagnosis of tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:736–740.

8. Zhou AT et al. Detection of pulmonary and extrapulmonary patients with the 38-kilodalton antigen from *Mycobacterium tuberculosis* in a rapid membrane-based assay. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1996, 3:337–341.
9. Swaminathan S et al. Serodiagnosis of tuberculosis in a children using two ELISA kits. *Indian Journal of Pediatrics*, 1999, 66:837–842.
10. Al Zahrani K et al. Accuracy and utility of commercially available amplification and serologic tests for the diagnosis of minimal pulmonary tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 162:1323–1329.
11. Daniel TM et al. Reduced sensitivity of tuberculosis serodiagnosis in patients with AIDS in Uganda. *Tubercle and Lung Disease*, 1994, 75:33–37.
12. Mazurek GH et al. Comparison of whole blood interferon gamma assay with tuberculin testing for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 286:1740–1747.
13. Holden M, Dubin MR, Diamond PH. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1971, 285:1506-1509.
14. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *International Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 162:1419–1422.
15. Harrison BDW, Tugwell P, Fawcett IW. Tuberculin reaction in adult Nigerians with sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1975:421–424.
16. Rooney JJ et al. Further observations on tuberculin reactions in active tuberculosis. *American Journal of Medicine*, 1976, 60:517–521.
17. WHO Tuberculosis Research Office. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. *Bulletin of the World Health Organization*, 1955, 22:63–83.
18. Eisenach KD et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples using a polymerase chain reaction. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 144:1160–1163.
19. Kambashi B et al. Utility of nucleic acid amplification techniques for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in sub-Saharan Africa. *International Journal of the Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 5:364–369.
20. Catanzaro A et al. The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis. Results of a multicenter prospective trial. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:639–645.
21. Clarridge JE et al. Large-scale use of polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in a routine mycobacteriology laboratory. *Journal of Clinical Microbiology*, 1993, 31:2049–2056.
22. Abe C et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens by polymerase chain and the gen-probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test. *Journal of Clinical Microbiology*, 1993, 31:3270–3274.
23. Wobester WR et al. Evaluation of Roche Amplicor PCR Assay for *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 1996, 34:134–139.
24. Bradley SP, Reed SL, Catanzaro A. Clinical efficacy of the amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1996, 153:1606–1610.
25. Burkardt HJ. Standardization and quality control of PCR analyses. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2000, 38:87–91.
26. Doucet-Populaire F et al. A blind study of the polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA. Azay Mycobacteria Study Group. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:358–362.
27. Roos BR et al. Cost-effectiveness of the polymerase chain reaction versus smear examination for the diagnosis of tuberculosis in Kenya: a theoretical model. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 2:235–241.

19. Comment les secteurs public et privé peuvent-ils coopérer pour détecter, traiter et surveiller les cas de tuberculose ?

T. Frieden[1]

La responsabilité est un principe fondamental dans la lutte antituberculeuse. Dans chaque zone géographique, une personne (le responsable municipal ou districal de la lutte antituberculeuse) est responsable de la détection rapide, du traitement efficace et du suivi systématique des cas de tuberculose. L'application de mauvaises pratiques thérapeutiques dans une portion quelconque du secteur sanitaire augmente le risque de pharmacorésistance, de propagation de la tuberculose et de décès. Le responsable pour la tuberculose doit donc être responsable de *chaque* patient tuberculeux présent dans sa juridiction et non pas seulement des patients du système public de santé.

Dans nombre de pays, la proportion des prestations de soins de santé délivrées par des établissements publics est en diminution (*1*). Parmi les autres prestateurs de soins figurent notamment les organisations caritatives et les services de soins à l'intention des fonctionnaires, des travailleurs assurés sociaux, des prisonniers et des militaires et de leur famille. Dans de nombreux Etats, une proportion notable des patients tuberculeux s'adresse à des prestateurs de soins de santé privés (*2*). Ces prestateurs sont entre autres des médecins autorisés et non autorisés et, dans beaucoup de pays, des vendeurs de médicaments, formés ou non, qui fournissent des antituberculeux sans prescription. Le recours des patients à ces prestateurs peut refléter leur insatisfaction face aux services proposés par le système public de soins de santé. Malheureusement, les soins fournis par les prestateurs privés entraînent souvent des retards de diagnostic, des traitements partiels et non standardisés, l'apparition d'une pharmacorésistance, la propagation de l'infection et des dépenses inutiles de la part des patients.

Il n'existe pas de solution parfaite pour coordonner les activités des secteurs public et privé dans tous les pays. Les programmes efficaces emploient plusieurs, sinon la totalité, des approches exposées ci-après, mais quelle que soit la démarche adoptée, des services publics efficients sont un préalable à leur succès.

Concurrence

Dans une certaine mesure, la concurrence intervient comme facteur dans presque tous les programmes de lutte antituberculeuse : une chimiothérapie ambulatoire bien organisée, notamment si elle est dispensée gratuitement, attirera de très loin des cas asymptomatiques (*3*). Cette approche peut être efficace si les services publics sont gratuits et pratiques, font bon accueil au patient et sont capables de guérir de manière fiable, ces qualités étant largement reconnues comme telles.

Exclusion

Une autre approche consiste à exclure le secteur privé. Tous les pays développés et quelques pays en développement interdisent la vente sans ordonnance d'antituberculeux et, dans certains Etats, ces médicaments ne sont disponibles qu'auprès du secteur public. Seuls quelques pays, cependant, contrôlent les

[1] Médecin, Département Halte à la tuberculose, Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde.

médicaments que les médecins peuvent prescrire. Les programmes de lutte antituberculeuse devraient tenter de prévenir les ventes sans ordonnance d'antituberculeux, mais toute autre forme plus ambitieuse d'exclusion requiert une acceptation politique, culturelle et sociale, ainsi que des services de contrôle pour la tuberculose fiables au sein du secteur public. Ces conditions sont remplies dans relativement peu de régions.

Passation de contrats

Le secteur public peut passer des contrats auprès de services de lutte antituberculeuse relevant de groupes privés. L'Etat n'a pas à fournir tous les soins, il peut déléguer certains services cliniques à d'autres prestateurs de services de santé. Cependant, il reste de la responsabilité de l'Etat de s'assurer que des services cliniques efficients sont toujours à la disposition des patients. Une définition claire des attentes et des rôles est essentielle au succès de ces contrats.

Engagement

Certains programmes impliquent activement le secteur privé dans les soins liés à la tuberculose. Dans nombre de pays, les programmes de santé publique et des groupements professionnels tels que les sociétés nationales de pneumologie collaborent pour élaborer des normes de soins qui s'appliquent à la fois au secteur public et au secteur privé et pour revoir les programmes d'enseignement de la médecine afin qu'ils reflètent ces normes consensuelles. Le programme de lutte antituberculeuse de la ville de New York offre un exemple de cette approche. Dans cette ville, tous les médecins, y compris ceux en cours de formation, reçoivent des guides de référence compacts sur le diagnostic et le traitement de la tuberculose, indiquant notamment où et comment adresser les patients tuberculeux. Les normes de soins pour le diagnostic et le traitement sont aussi largement diffusées par des conférences, des cours, des tournées et des circulaires. Des services analytiques de haute qualité sont fournis gratuitement aux patients privés ; des laboratoires et des hôpitaux privés assurent le transport des échantillons au laboratoire du Département de la Santé en vue de leur examen. Ce Département encourage fortement l'orientation des patients vers des centres de pneumologie et incite les médecins à ne pas entamer un traitement à moins qu'ils puissent s'assurer de son achèvement. Il fait aussi assurer la surveillance du traitement par des agents de santé du secteur public en tant que service aux médecins du secteur privé, à condition que les médicaments soient administrés dans le cadre de schémas thérapeutiques standard et sous observation directe. Une « hotline » à l'intention des médecins fournit des conseils cliniques et des informations spécifiques aux patients.

Il existe souvent une longue tradition de mépris mutuel entre les prestateurs des écoles de médecine et le système de santé public. Cet antagonisme ne peut être surmonté que par des efforts soutenus, concertés et valables sur le plan technique.

Notification

La notification ou signalement est indispensable pour lutter efficacement contre la tuberculose dans de nombreuses zones (*4*). Les agences de santé publique qui assurent une surveillance active des laboratoires, en ayant de préférence autorité à révoquer les agréments des laboratoires en cas de mauvaises performances ou le manquement à la notification des cas, peuvent fortement accroître la notification des cas de tuberculose à frottis positifs (et positifs à la culture). On peut consigner dans un registre les noms de patients dont la maladie est bactériologiquement confirmée et suivre ainsi leur traitement. On peut ensuite évaluer l'issue de la maladie pour tout patient atteint d'une tuberculose bactériologiquement confirmée traité par tout établissement d'une zone de notification. L'approche adoptée doit être coopérative et collégiale et le processus doit déranger le moins possible le laboratoire. On peut également faire parvenir régulièrement aux laboratoires des mises à jour concernant la tuberculose et les événements récents dans ce domaine. Les directeurs de laboratoire peuvent participer à des discussions sur la manière d'améliorer la coordination, éventuellement par l'intermédiaire d'un groupe consultatif représentant les directeurs des principaux laboratoires. Cette approche peut grandement augmenter les taux de détection, en particulier si elle est combinée à des efforts pour apprendre aux médecins l'importance de pratiquer des examens de frottis à la

recherche de BAAR lors du diagnostic et à une garantie de qualité des analyses de laboratoire. Elle attire également l'attention de la santé publique sur les cas bactériologiquement positifs, responsables de la plus grande part de la transmission et de la mortalité tuberculeuse. Ce système facilite grandement la surveillance car il y a beaucoup moins de laboratoires que de médecins.

Les programmes de santé publique doivent au minimum tenir une liste de tous les prestateurs de soins importants et doivent s'efforcer de les impliquer dans le diagnostic, le traitement et la surveillance standardisés de la tuberculose. Les programmes de lutte antituberculeuse s'appuyant sur le secteur public ont obtenu de grands succès (*5-9*). A mesure que l'efficacité de l'Etat augmente, les établissements privés peuvent être mieux surveillés et il devient plus facile d'assurer des soins et une notification standardisés. Sous réserve que les prestateurs privés adhèrent aux politiques de soins et de notification, les agences publiques peuvent utilement soutenir ces prestateurs. Ainsi, le rôle du secteur public ne doit pas se restreindre à la prestation de soins, mais doit aussi être de garantir une grande qualité des soins dans tous les secteurs – c'est-à-dire d'être responsable de pratiquement tous les patients de la zone.

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. *Rapport sur la santé dans le monde, 2000 – Pour un système de santé plus performant*. Genève, 2000.
2. *Involving private practitioners in tuberculosis control: issues, interventions, and emerging policy framework*. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.285).
3. Styblo K. *Epidemiology of tuberculosis. Vol. 24*. The Hague, Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1984.
4. Frieden TR, Lerner BH, Rutherford BR. Lessons from the 1800s: tuberculosis control in the new millennium. *Lancet*, 2000, 355:1088–1092.
5. Results of directly observed short-course chemotherapy in 112,842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis. China Tuberculosis Control Collaboration. *Lancet*, 1996, 347:358–362.
6. Khatri GR, Frieden TR. The status and prospects of tuberculosis control in India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:193–200.
7. Marrero A et al. Towards elimination of tuberculosis in a low-income country: the experience of Cuba, 1962–97. *Thorax*, 2000, 55:39–45.
8. Suarez P et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 184:473–478.
9. Tanzania Tuberculin Survey Collaboration. Tuberculosis control in the era of the HIV epidemic: risk of tuberculosis infection in Tanzania, 1983–98. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:103–112.

20. Quels sont les faits marquants dans l'histoire de la chimiothérapie de la tuberculose ?

K. Toman[1]

1. Découverte, en 1940, de l'effet bactériostatique des sulfamides chez le cobaye infecté par des bacilles tuberculeux. Pour la première fois, la démonstration était faite qu'un agent chimiothérapique – un dérivé de la dapsone, connu sous le nom de promine (sel sodique de glucosulfone) – pouvait arrêter chez le cobaye l'évolution d'une tuberculose qui, sans ce traitement, eût été mortelle (*1*). Cependant, l'action de la dapsone et des autres sulfones sur la tuberculose humaine s'est révélée décevante. Par ailleurs, on a découvert que ces composés étaient efficaces dans le traitement de la lèpre et la dapsone reste un antilépreux de base (*2*).
2. Mise en évidence, en 1944, d'un remarquable effet thérapeutique de la streptomycine, antibiotique que venait d'isoler Waksman à partir du micro-organisme présent dans le sol, *Streptomyces griseus*, sur la tuberculose expérimentale du cobaye. Peu après, la streptomycine a été pour la première fois utilisée chez des patients humains (*3, 4*) (voir « Quel est l'effet thérapeutique et quelle est la toxicité des antituberculeux ? », page).
3. Découverte, en 1949, de la capacité de l'acide *p*-aminosalicylique (PAS) à prévenir l'apparition d'une pharmacorésistance, lorsqu'il est administré en association avec la streptomycine. Depuis lors, l'administration de deux antituberculeux ou plus sous forme d'association est considérée comme l'un des éléments essentiels d'une bonne chimiothérapie antituberculeuse.
4. Découverte, en 1952, de l'activité antituberculeuse de l'isoniazide, composé chimique synthétisé 40 ans auparavant. Depuis son introduction, l'isoniazide demeure un composant important de tout schéma thérapeutique de première intention, en raison de sa grande efficacité, de sa toxicité relativement faible et de son coût réduit.
5. Résultats étonnants, en 1956, des essais thérapeutiques contrôlés effectués à Madras (maintenant Chennai), démontrant que le traitement ambulatoire à domicile était très efficace, sans pour autant accroître le risque de contamination pour l'entourage familial (voir « Quelles sont les principales conclusions de l'étude de Madras, comparant les traitements à domicile et en sanatorium ? », page). Ces résultats ont poussé à l'abandon radical du traitement traditionnel en sanatorium et ont ouvert de nouvelles perspectives pour la mise en place, dans les pays en développement, de programmes de traitement à l'échelle nationale.
6. Constatation régulière d'un manque d'observance du traitement par une proportion importante des malades, même parmi ceux dont le niveau d'éducation sanitaire est élevé (*5, 6*). Cette constatation, compte tenu également du risque d'émergence et de propagation de tuberculoses pharmacorésistantes, a finalement conduit à la reconnaissance de la chimiothérapie antituberculeuse sous observation directe comme norme thérapeutique (*7-9*).
7. Démonstration, en 1964, de l'efficacité des schémas thérapeutiques intermittents, qui peut être aussi élevée que celle des schémas quotidiens, offrant ainsi l'avantage d'un traitement facilement et directement observable (voir « Qu'entend-on par chimiothérapie intermittente et sur quelles bases scientifiques repose-t-elle ? », page , et « Quels sont les mérites de la chimiothérapie sous observation directe ? » , page).
8. Découverte, à la fin des années 60, de la rifampicine en tant que médicament potentiellement le plus efficace contre la tuberculose (*10*). La rifampicine est un antibiotique à large spectre, utilisé principalement pour traiter la tuberculose. L'usage de la rifampicine a conduit à l'apparition des schémas thérapeutiques de courte durée modernes et efficaces.
9. Travail monumental du British Medical Research Council et de ses partenaires dans le monde entier, débouchant sur la mise au point des schémas thérapeutiques standard de courte durée (*11, 12*). Ces travaux ont établi un certain nombre de points clés, qui constitueront le cadre de développement des traitements modernes. Ces points incluent les constatations suivantes :

- Les schémas thérapeutiques d'une durée de 6 à 8 mois permettent d'obtenir, avec une grande efficacité, un taux de guérison élevé et un faible taux de rechute.

- Les schémas thérapeutiques comprenant de la rifampicine autorisent des traitements de courte durée, efficaces même chez les patients atteints de tuberculose cavitaire à frottis positifs.

[1] Décédé.

- Les schémas thérapeutiques sur 6 à 8 mois imposent de prendre de la rifampicine et du pyrazinamide, mais ce deuxième médicament n'est nécessaire que pendant la phase initiale du traitement (*13*).

- Avec les traitements de courte durée, les rechutes se produisent généralement au cours de la première année et celles qui surviennent après une polychimiothérapie sont habituellement dues à des organismes ayant conservé leur sensibilité initiale.

- Dans le cadre d'une polychimiothérapie, les médicaments peuvent être administrés de manière à avoir une toxicité minimale.

10. Les études menées dans les années 80 pour évaluer les traitements d'une durée inférieure à 6 mois ont démontré que ces traitements conduisaient à des taux de rechute élevés (11-40 %) chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire à frottis positifs (*14*).
11. Il a été démontré que les schémas thérapeutiques standardisés et simplifiés, sous forme de cures de 6 mois sous observation directe et totalement intermittentes, étaient efficaces comme traitements de masse (*15, 16*).

Références

1. Barry VC. Development of the chemotherapeutic agent for tuberculosis. In: Barry VC, ed. *Chemotherapy of tuberculosis*. London, Butterworths, 1964.
2. *WHO Expert Committee on Leprosy*. *Fifth report.* Geneva,World Health Organization, 1977 (WHO Technical Report Series, No. 607).
3. Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Proceedings of the Society of Experimental and Biological Medicine*, 1944, 55:66–69.
4. Hinshaw HC, Feldman WH. Streptomycin in the treatment of clinical tuberculosis; a preliminary report. *Proceedings of the Staff Meeting of Mayo Clinic*, 1945, 20:313–318.
5. Fox W. The problem of self-administration of drugs with particular reference to pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 1958, 39:269–274.
6. Fox W. Self-administration of medicaments. A review of published work and a study of the problems. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1961, 31:307–331.
7. Sbarbaro JA. The patient-physician relationship: compliance revisited. *Annals of Allergy*, 1990, 64:326-332.
8. Iseman MD, Cohn DL, Sbarbaro JA. Directly observed treatment of tuberculosis – we can't afford not to try it. *New England Journal of Medicine*, 1993, 338:576–578.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1993, 42:1–8.
10. Sense P. History of the development of rifampicin. *Respiratory and Infectious Disease*, 1983, 5:402–406.
11. East African/British Medical Research Council. Controlled clinical treatment of shortcourse (6 months) regime of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Third report. *Lancet*, 1974, 2:237–248.
12. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999,
3:S231–S279.
13. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide: results at 30 months. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 143:700–706.
14. East African and British Medical Research Councils. Controlled trials of 5 short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. First report of 4th study. *Lancet*, 1978, 2:334–338.

15. China Tuberculosis Control Collaboration. Results of directly observed short-course chemotherapy in 112 842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis. *Lancet*, 1996, 347:358–362.
16. Khatri GR, Frieden TR. The status and prospects of tuberculosis control in India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:193–200.

21. Comment la chimiothérapie antituberculeuse agit-elle ?

K. Toman[1]

Avant la découverte des médicaments antituberculeux, le traitement de la tuberculose visait simplement à renforcer la résistance du malade. On tentait notamment d'y parvenir en modifiant des facteurs hôtes spécifiques et généraux par des mesures traditionnelles, telles que la suppression de tout effort physique ou mental, le repos au lit prolongé une alimentation riche, le pneumothorax artificiel et la thoracoplastie.

De nos jours, les facteurs hôtes (voir « Quel est le rôle des facteurs hôtes dans la pathogenèse, la prévention et le traitement de la tuberculose ? », page) sont considérés comme moins essentiels pour la guérison et c'est l'action des médicaments sur les bacilles tuberculeux qui a pris une importance prépondérante. En d'autres termes, le traitement est strictement antimicrobien.

L'objectif du traitement antituberculeux est d'assurer une guérison sans rechute, tout en prévenant l'émergence d'une pharmacorésistance. L'effet du traitement ne doit donc pas être jugé en fonction de la guérison anatomique des lésions, mais sur la base de leur stérilisation ou, tout au moins, de la disparition des bacilles dans les expectorations. *Mycobacterium tuberculosis* est un organisme aérobie à croissance lente, qui reste quiescent sur une longue durée. Un traitement prolongé par plusieurs médicaments est donc nécessaire pour garantir une guérison sans rechute et prévenir l'apparition d'une pharmacorésistance. L'effet du traitement dépend principalement de facteurs bactériologiques, environnementaux (anatomiques et biochimiques) et pharmacologiques.

Facteurs bactériologiques

Facteur numérique

Le nombre des bacilles tuberculeux varie fortement avec le type de lésion. D'après les constatations faites sur des pièces d'exérèse pulmonaire, provenant de malades n'ayant jamais été traités (*1*), le nombre de bacilles dans une cavité de taille moyenne communiquant avec les bronches est d'environ 10^8 (100 millions), tandis que, dans une lésion nodulaire encapsulée de la même dimension, sans communication bronchique, il peut ne pas dépasser 10^2 (100). (Le nombre de bacilles peut également être assez faible dans les lésions extrapulmonaires affectant la peau, les ganglions lymphatiques, les méninges et les os.) Plus la population bactérienne est importante, plus on a de chances d'y trouver des mutants résistants, même avant le début du traitement (voir « Comment la pharmacorésistance se développe-t-elle ? », page , et « Combien de bacilles tuberculeux peut-on trouver dans les expectorations des patients n'ayant jamais reçu de traitement antituberculeux ? », page). On doit avoir ce fait présent à l'esprit lorsqu'on choisit le schéma thérapeutique.

Facteur métabolique

Les antituberculeux sont capables de tuer les organismes qui ont un métabolisme actif et qui se multiplient continuellement, mais dans toute population bactérienne, il existe des bacilles dont le métabolisme est très ralenti. Certains sont inhibés par la présence d'un pH faible et d'autres sont « en sommeil » (quiescents) la plupart du temps et ne se développent pas ou sur de courtes périodes seulement. Ces bacilles sont insensibles à l'action de la plupart des antituberculeux. Seuls la rifampicine et le pyrazinamide peuvent, dans certaines conditions, les attaquer efficacement. Les bacilles quiescents survivent même en présence de médicaments aussi puissants que l'isoniazide et la streptomycine et malgré leur sensibilité à ces antituberculeux. Ces bacilles sont également appelés « persistants ». Le phénomène explique dans une certaine mesure pourquoi tous les bacilles ne sont pas tués durant le traitement et pourquoi des bacilles sensibles sont encore excrétés avec la toux un certain temps après la fin du traitement. Une rechute impliquant des bacilles sensibles après la fin du traitement, ou réactivation endogène, peut être due à des bacilles demeurés très longtemps dans un état quiescent à l'intérieur de lésions résiduelles.

Facteurs environnementaux

Facteur anatomique

Le type de tissu qui héberge les bacilles tuberculeux peut influer sur l'action des antituberculeux, car tous les médicaments ne sont pas capables de pénétrer tous les tissus et toutes les cellules et membranes biologiques perméables, notamment la barrière hémato-encéphalique normale. L'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide traversent facilement les membranes biologiques, tandis que la streptomycine, qui ne peut pénétrer dans de nombreuses cellules, est beaucoup moins efficace contre les bacilles intracellulaires que

[1] Décédé.

contre les bacilles extracellulaires (*2, 3*). Chez l'homme, les bacilles – en particulier ceux des lésions cavitaires – sont surtout extracellulaires (*4*).

Facteurs biochimiques

Le pH du milieu et la pression partielle d'oxygène (pO_2) sont des facteurs biochimiques importants, qui influent sur l'effet antimicrobien des médicaments. A pH neutre, comme dans les parois cavitaires, tous les antituberculeux bactéricides sont hautement efficaces ; en revanche, c'est dans un milieu légèrement alcalin (extracellulaire) que la streptomycine est la plus active, tandis que le pyrazinamide agit surtout dans un milieu acide, comme celui rencontré à l'intérieur des cellules. On sait peu de choses sur les facteurs provoquant la mise en sommeil des bacilles, mais on pense que les organismes quiescents survivent à l'intérieur des cellules ou des zones nécrosées de lésions anciennes encapsulées, qui ne communiquent pas avec une bronche. Dans ce milieu, le pH est habituellement acide et la pression d'oxygène réduite. Le faible nombre de bacilles trouvé dans les lésions extrapulmonaires comblées montre que cette pression est un facteur important.

Facteurs pharmacologiques

Posologie

Les médicaments doivent être administrés à des doses suffisantes pour produire une concentration inhibitrice aux endroits où se trouvent les bacilles, mais il n'est pas nécessaire que cette concentration soit maintenue à un niveau constant. En fait, des études sur le rôle de la posologie et des taux sériques d'isoniazide (*4*) ont montré que c'est la concentration maximale de l'antituberculeux qui conditionne principalement la réponse au traitement. Ainsi, une prise unique quotidienne de 400 mg d'isoniazide s'est avérée plus efficace sur le plan thérapeutique que l'administration de la même dose en deux fois à intervalles de 12 heures (*4*).

Associations médicamenteuses

Les schémas thérapeutiques doivent comporter une association de trois médicaments ou plus, en particulier dans la phase initiale du traitement (voir « Quel est le but de la phase intensive initiale dans la chimiothérapie en deux phases ? », page). Chez les malades dont les lésions contiennent de grands nombres de bacilles, le schéma doit comprendre au moins deux médicaments auxquels ces bacilles sont sensibles, faute de quoi il est probable que le traitement échouera avec l'apparition d'une pharmacorésistance (voir « Comment une pharmacorésistance se développe-t-elle ? », page et « Quelles sont les raisons des échecs thérapeutiques et que peut-on faire pour éviter une issue insatisfaisante du traitement ? », page). Aux premiers temps de la chimiothérapie, on ne traitait les malades qu'avec un seul antituberculeux ; en cas d'échec, d'autres antituberculeux lui étaient successivement substitués ou ajoutés, un à la fois, si bien que ces personnes devenaient finalement des malades chroniques, porteurs de bacilles résistants à tous les médicaments qu'ils avaient reçus. Ainsi, il ne faut jamais tenter de traiter une tuberculose active avec un seul antituberculeux, ni ajouter un seul médicament en cas d'échec du schéma antérieur.

Le facteur « période de latence »

Des expériences *in vitro* ont montré qu'après avoir mis des bacilles tuberculeux en contact avec un antituberculeux pendant un temps limité (6 à 24 heures), si l'on élimine soigneusement ce médicament et si l'on transfère les bacilles dans un milieu exempt de médicament, les bacilles ne recommencent à se développer qu'après plusieurs jours. Cet intervalle est appelé « période de latence » et varie en fonction du type et de la concentration de médicament, ainsi que de la durée du contact avec lui. (Concernant la période de latence après une exposition par périodes successives à différents antituberculeux, voir « Qu'entend-on par chimiothérapie intermittente et sur quelles bases scientifiques repose-t-elle ? », page .). On a testé tous les médicaments antituberculeux pour déterminer s'ils étaient capables de produire une période de latence et donc s'ils étaient utilisables dans un schéma thérapeutique intermittent. Cependant, certains d'entre eux se sont révélés incapables d'induire ce phénomène et les bacilles ont recommencé à croître immédiatement après le retrait du médicament. Il semble que ces antituberculeux aient seulement un effet bactériostatique et ne se prêtent pas à un usage intermittent.

Références

1. Canetti G. *The tubercle bacillus in pulmonary lesion of man; histobacteriology and its bearing on the therapy of pulmonary tuberculosis.* New York, Springer, 1955.
2. Furesz S et al. Rifampicin: a new rifamycin. 3. Absorption, distribution, and elimination in man. *Arzneimittelforschung*, 1967, 17:534–537.

3. Mitchison DA. Bacteriological mechanisms in recent controlled chemotherapy studies. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1970, 43:322–331.
4. Tuberculosis Chemotherapy Centre,Madras. A concurrent comparison of isoniazid plus PAS with three regimens of isoniazid alone in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1960, 23:535–585.

22. Quel est le rôle des facteurs hôtes dans la pathogenèse, la prévention et le traitement de la tuberculose ?

M. Iademarco[1] et M. Reichler[2]

Il existe une interaction permanente, sur toute la durée de vie d'un individu, entre l'environnement, l'état de santé et la génétique. Dans le cas de la tuberculose, les facteurs hôtes importants dans ce processus dynamique comprennent l'âge, l'état nutritionnel, le stress physique et émotionnel, la comorbidité, les conditions sociales, l'accès aux soins de santé et éventuellement le génotype de l'hôte (y compris le sexe).

Avant l'ère de la chimiothérapie, le traitement de la tuberculose visait obligatoirement à renforcer la résistance de l'hôte (*1, 2*). On pensait alors qu'un régime adapté et le repos pourraient améliorer la réponse immunitaire du malade. En imposant un repos au lit strict et en utilisant des techniques de collapsothérapie, telles que le pneumothorax artificiel, le pneumopéritoine, la thoracoplastie et le plombage, les cliniciens se sont efforcés de limiter la progression de la maladie et de favoriser la guérison. Avec l'avènement de la chimiothérapie antituberculeuse, ces méthodes appartiennent pour la plupart à l'histoire ancienne. En outre, de nombreux progrès scientifiques ont élargi notre compréhension des principes biologiques régissant la réponse immunitaire à la tuberculose.

L'état de santé de l'individu est probablement le déterminant le plus important du risque de progression de la tuberculose maladie. Le Tableau 25 présente l'incidence de cette maladie chez des personnes ayant présenté un test tuberculinique positif et fait l'objet d'un suivi prospectif. Le Tableau 26 indique le risque de développer une tuberculose maladie pour des personnes présentant certaines pathologies cliniques. Les hommes adultes encourent un risque plus important d'apparition d'une tuberculose, qui peut résulter d'une combinaison de causes biologiques et sociales (*3*). Le stress et la nutrition influent parfois considérablement sur l'évolution clinique de la maladie (*4, 5*).

Les propriétés physiques et chimiques de l'arbre respiratoire supérieur et inférieur constituent la première ligne de défense contre les mycobactéries inhalées. Si ce moyen ne joue pas son office et si les mycobactéries atteignent les alvéoles, les macrophages représentent la deuxième ligne de défense. Dans le cas où les macrophages ne parviennent pas à détruire les mycobactéries, les bacilles se multiplient à l'intérieur des cellules. L'infection qui s'ensuit peut entraîner la dissémination d'organismes viables via la circulation sanguine, ce qui provoque le recrutement des lymphocytes, la présentation répétée des antigènes, la production de lymphokines, puis la formation de tubercules. Bien qu'on observe une réponse en anticorps lors de l'atteinte tuberculeuse (*6*), la réponse à médiation lymphocytaire est probablement le déterminant immunologique le plus important de la capacité du malade à résister à l'évolution de l'infection tuberculeuse en tuberculose maladie (*7*).

Tableau 25

Incidence de la tuberculose maladie chez des personnes ayant donné un test tuberculinique positif, en fonction de certains facteurs de risque[a]

Facteur de risque	*Cas de tuberculose/ 1000 personnes-ans*
Infection tuberculeuse récente *Infection datant de moins d'un an* *Infection datant de 1 à 7 ans*	
Infection tuberculeuse datant de plus de deux ans	
Infection à VIH	
Toxicomanie par voie intraveineuse	
Séropositivité pour le VIH	
Séronégativité ou statut sérologique inconnu pour le VIH	

[1] Directeur associé pour les sciences, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, TB and STD Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GE, Etats-Unis d'Amérique.

[2] Médecin, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, TB and STD Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GE, Etats-Unis d'Amérique.

Silicose	
Images radiologiques compatibles avec une tuberculose ancienne	
Ecart de poids par rapport à la norme	
Ecart négatif de 15 % ou plus	
Ecart négatif de 10 à 14 %	
Ecart négatif de 5 à 9 %	
Ecart de moins de 5 % par rapport à la norme	
Ecart positif de 5 % ou plus	

[a] Source : Référence *8*, réimpression autorisée.

Tableau 26

Risque[a] de développer une tuberculose active en fonction de certaines pathologies cliniques[b]

Pathologie	*Risque*
Transplantation d'organe : rein	
Silicose	
Bypass jéjunoiléal	
Transplantation d'organe : coeur	
Carcinome de la tête ou du cou	
Insuffisance rénale chronique/hémodialyse	
Gastrectomie	
Diabète	

[a] Risque par comparaison avec une population témoin, indépendamment de l'exposition connue à la tuberculose et du statut tuberculinique.

[b] Source : Référence *8*, réimpression autorisée.

Deux processus immunitaires acquis interviennent pour contenir l'infection tuberculeuse. Dans le cadre du premier, les macrophages activés par les lymphokines tuent les bacilles intracellulaires. Le second consiste en la destruction par les cellules T cytolytiques des macrophages infectés par *Mycobacterium tuberculosis*. Ce dernier mécanisme est une réaction d'hypersensibilité différée et est à l'origine également de la réponse de l'hôte à l'injection intradermique de dérivé protéique purifié de *Mycobacterium tuberculosis* chez une personne infectée. L'équilibre atteint au cours du temps entre la croissance bacillaire et la réponse de l'hôte conditionne l'évolution de l'infection vers la maladie clinique (*9*).

La co-infection par le VIH a démontré le rôle critique joué par les défenses de l'hôte dans la prévention de l'évolution de l'infection tuberculeuse vers une tuberculose maladie. La sensibilité des personnes infectées par le VIH à la tuberculose et le tableau clinique adopté par cette maladie sont étroitement liés à l'état immunitaire de ces personnes. A un stade précoce de l'infection à VIH, les malades ont tendance à présenter des cavernes et des frottis d'expectorations positifs, dus pour une large part à l'effort de leur système immunitaire pour contenir l'infection, ce qui entraîne une destruction du parenchyme pulmonaire et l'accumulation d'un grand nombre de bacilles dans les cavités ainsi créées. A mesure que l'infection à VIH progresse et que les CD4 s'épuisent, la réponse immunitaire de l'hôte devient moins efficace, les cavernes et donc les frottis d'expectorations positifs deviennent moins courants et les formes disséminées de la tuberculose sont plus fréquentes. L'infection par le VIH accroît à la fois le risque et le rythme d'évolution de l'infection tuberculeuse vers la maladie clinique ; on a constaté, parmi des malades du sida hospitalisés, que

le temps d'incubation médian entre l'exposition à une tuberculose à frottis positifs et l'apparition d'une tuberculose maladie était de 12 semaines (*10*).

Les données épidémiologiques laissent à penser qu'il pourrait y avoir une composante génétique à la réponse immunitaire de l'hôte à la tuberculose. Une étude de 1978, menée chez des jumeaux monozygotes et dizygotes, a fourni la première preuve forte du caractère héréditaire potentiel de la sensibilité à la tuberculose (*11*). Un certain nombre de gènes de sensibilité candidats ont été récemment identifiés. Il s'agit notamment de gènes codant pour la protéine-1 associée à la résistance naturelle, le récepteur de l'interféron gamma, le récepteur de la vitamine D et l'antigène leucocytaire humain (HLA) DBQ1 (*11-16*). Le génotype HLA a aussi été associé à un risque accru d'évolution vers une tuberculose active sévère et à une absence de réponse au traitement tuberculeux (*14*).

Ces observations relatives à la réponse immunitaire de l'hôte servent de base aux efforts renouvelés pour développer des stratégies innovantes de diagnostic et de traitement de la tuberculose et finalement de vaccination contre cette maladie.

Références

1. Fox W. The John Barnwell Lecture. Changing concepts in the chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1968, 97:767–790.
2. Tyrrell WF. Bed rest in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1956, 1:821–823.
3. Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:96–104.
4. Cegielski JP, Kohlmeier L, Cornoni-Huntley J. Malnutrition and tuberculosis in a nationally representative cohort of adults in the United States, 1971–1987. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 53:152–157.
5. Scrimshaw NS, Taylor CE, Gordon J. *Interactions of nutrition and infection*. Geneva,World Health Organization, 1968:60–144 (WHO Monograph Series, no. 57).
6. Hussain R et al. Selective increases in antibody isotypes and immunoglobulin G subclass responses to secreted antigens in tuberculosis patients and healthy household contacts of the patients. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1995, 2:726–732.
7. Ellner JJ. Review: the immune response in human tuberculosis – implications for tuberculosis control. *Journal of Infectious Disease*, 1997, 176:1351–1359.
8. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 161:S221–S247.
9. Orme IM. Induction of nonspecific acquired resistance and delayed-type hypersensitivity, but not specific acquired resistance in mice inoculated with killed mycobacterial vaccines. *Infection and Immunity*, 1988, 56:3310–3312.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial transmission of multidrugresistant tuberculosis among HIV-infected persons – Florida and New York, 1988–1991. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1991, 40:585–591.
11. Comstock GW. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Prophit survey. *American Review of Respiratory Disease*, 1978, 117:621–624.
12. Bellamy R et al. Variations in the *NRAMP*1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338:640–644.
13. Bellamy R et al. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 179:721–724.
14. Brahmajothi V et al.Association of pulmonary tuberculosis and HLA in South India. *Tubercle*, 1991, 72:123–132.
15. Goldfeld AE et al. Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis. *Journal of the American Medical Association*, 1998, 279:226–228.
16. Newport MJ et al. A mutation in the interferon-g-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *New England Journal of Medicine*, 1996, 335:1941–1949.

23. Quelle est l'action thérapeutique et quelle est la toxicité des antituberculeux ?[1]

T. Frieden[2] et M. Espinal[3]

Il est difficile de déterminer et de mesurer l'efficacité ou la toxicité d'un antituberculeux particulier, car ces médicaments sont presque invariablement administrés sous forme de schémas thérapeutiques associant plusieurs antituberculeux. Néanmoins, lors de la prise simultanée de deux antituberculeux ou plus, il peut se produire des interactions synergiques et antagonistes entre ces médicaments et l'hôte, d'où l'impossibilité généralement de déterminer ce qui est dû à quoi. Bien que les études expérimentales aient apporté des connaissances utiles, on ne dispose encore d'aucun modèle *in vitro* ou animal approprié, dont les résultats seraient applicables à l'homme de manière univoque.

Isoniazide

L'isoniazide est l'hydrazide de l'acide isonicotinique – un composé chimique synthétisé pour la première fois à Prague en 1912. Son efficacité dans le traitement de la tuberculose n'a été toutefois démontrée qu'en 1952. Depuis, il se classe parmi les agents antituberculeux les plus puissants. L'isoniazide n'est efficace que contre le bacille tuberculeux et n'a pas d'effet sur d'autres bactéries. Il pénètre rapidement dans tous les tissus et toutes les lésions et son activité n'est pas affectée par le pH de l'environnement. En raison de sa puissance, de la rareté de ses effets toxiques, de son faible volume et de son coût réduit, ce médicament est largement utilisé pour traiter la tuberculose. Il est aussi employé à titre prophylactique pour réduire le risque d'évolution de l'infection tuberculeuse vers une tuberculose active (voir « Quel est le rôle du traitement de l'infection tuberculeuse latente dans un programme de lutte antituberculeuse ? », page).

L'isoniazide est administré par voie orale, la posologie pour les schémas thérapeutiques quotidiens étant de 5 (4 à 6) mg/kg, c'est-à-dire une dose de 300 mg généralement. Pour les schémas thérapeutiques trihebdomadaires, la posologie est de 10 (8 à 12) mg/kg, soit environ 450 à 600 mg, administrés sous forme de dose unique pour les patients pesant de 40 à 60 kg et, pour les schémas thérapeutiques bihebdomadaires, la dose est de 15 (13 à 17) mg/kg. Ce médicament ne doit pas être donné sous forme fractionnée. Il a été montré qu'une valeur de pic élevée de la concentration sérique importait plus que la présence d'une concentration inhibitrice en continu (*1*).

Le temps pendant lequel un niveau suffisant d'isoniazide est maintenu dans les tissus et les fluides corporels dépend également de la vitesse d'inactivation de ce médicament. Il est métabolisé principalement par acétylation, à un rythme qui varie d'un individu à l'autre, mais demeure constant chez un même individu. La vitesse d'inactivation est déterminée principalement par des facteurs génétiques et les patients se répartissent généralement en deux catégories : les désactivateurs (acétylateurs) lents et en désactivateurs rapides de l'isoniazide.

Réactions indésirables

La manifestation toxique la plus courante du traitement par l'isoniazide est la neuropathie périphérique. Le risque de présenter une telle réaction est plus élevé chez les malades tuberculeux infectés par le VIH. Le symptôme le plus précoce est une paresthésie, puis apparaissent des fourmillements et des sensations de brûlure dans les pieds et ensuite dans les mains. En l'absence de traitement, ces symptômes s'aggravent et entraînent une souffrance du malade. La fréquence des neuropathies augmente avec la dose. Cette pathologie est plus courante chez les inactivateurs lents, les diabétiques, les urémiques, les patients malnutris et les consommateurs quotidiens d'alcool.

La neurotoxicité de l'isoniazide peut être prévenue par la pyridoxine (vitamine B_6), à dose plutôt faible (10 mg/jour). La pyridoxine a aussi un effet thérapeutique sur la neurotoxicité induite par l'isoniazide. Cependant à fortes doses, bien qu'efficace, elle peut réduire l'activité bactéricide de cet antituberculeux (*2*). Certains patients se plaignent de légers étourdissements, de léthargie ou de fatigue, notamment avec les traitements intermittents à forte dose. Ces effets s'atténuent généralement avec le temps et en rassurant le patient.

L'isoniazide peut aussi présenter une hépatotoxicité, le plus souvent chez l'adulte de plus de 35 ans, et en particulier lorsqu'on administre d'autres agents potentiellement hépatotoxiques. L'hépatotoxicité induite par l'isoniazide est réversible si l'on arrête assez tôt le médicament. Elle peut cependant être fatale (*3, 4*). Des

---

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition précédente par K. Toman.

[2] Médecin, Halte à la tuberculose, Organisation mondiale de la Santé, Bureau régional pour l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde.

[3] Médecin, Maladies transmissibles, Département Halte à la tuberculose, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

cas rares de psychose toxique et de convulsions épileptiques généralisées peuvent se produire aussi bien chez les inactivateurs lents que chez les acétylateurs rapides.

L'isoniazide accroît les concentrations sériques de phénytoïne et de carbamazépine. Son absorption est diminuée par les antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium.

Rifampicine

La rifampicine est un antibiotique semi synthétique, préparé pour la première fois en 1965 et très actif contre les bacilles tuberculeux. Des études *in vitro* et *in vivo* ont fait la preuve de l'action bactéricide exceptionnelle de ce médicament et de sa compatibilité avec un usage intermittent (*5-7*). Comme des doses orales non toxiques permettent de produire des concentrations sériques environ 100 fois plus élevées que la concentration inhibitrice pour *Mycobacterium tuberculosis*, la rifampicine a, dès le départ, soulevé l'espoir d'un raccourcissement possible du traitement (*8*). Parmi les souches sauvages du bacille, on a constaté que la proportion de mutants résistants à la rifampicine ($1:10^8$) était substantiellement inférieure à celle de mutants résistants à l'isoniazide ($1:10^6$).

La rifampicine est une composante clé des traitements antituberculeux modernes et constitue le seul médicament essentiel dans la chimiothérapie de courte durée. Elle est administrée par voie orale et la posologie usuelle est de 10 (8 à 12) mg/kg (dose maximum 600 mg), deux ou trois fois par semaine. Elle doit être prise de préférence au moins 30 minutes avant un repas, car son absorption diminue lorsqu'elle est ingérée en même temps que des aliments.

Réactions indésirables

La rifampicine est bien tolérée par la plupart des patients aux posologies actuellement recommandées. A la différence d'autres antituberculeux, elle déclenche certaines réactions indésirables plus fréquemment dans le cadre d'un schéma intermittent que dans celui d'une prise quotidienne. En outre, le risque d'effet indésirable augmente avec la durée de l'intervalle entre les doses : la toxicité d'un traitement hebdomadaire est donc forte.

Avec les schémas thérapeutiques actuellement recommandés, les réactions sont peu courantes et généralement mineures. Dans quelques cas rares, une hépatotoxicité sévère, accompagnée généralement d'un tableau cholestatique, peut se manifester. La rifampicine peut colorer en rouge-orangé les sécrétions corporelles telles que les urines, les fèces, les larmes et la sueur et entraîner une coloration permanente des lentilles de contact souples.

Les réactions les plus fréquemment observées avec les schémas thérapeutiques intermittents sont les suivantes :

- Syndrome cutané comprenant des bouffées vasomotrices et/ou un prurit, avec ou sans éruption cutanée, touchant particulièrement la peau du visage et du crâne, souvent associé à des rougeurs et à un larmoiement des yeux.

- Syndrome abdominal comprenant des douleurs et des nausées, s'accompagnant parfois de vomissements ou, moins fréquemment, de diarrhée.

- Syndrome de type grippal comprenant des accès de fièvre, des frissons, des malaises, des céphalées et des douleurs osseuses.

- Syndrome respiratoire (rare), caractérisé par des difficultés respiratoires, s'accompagnant, dans quelques cas rares, d'un collapsus et d'un état de choc.

- Purpura et autres réactions rares : anémie hémolytique aiguë, état de choc et lésion rénale, avec ou sans altération ou insuffisance de la fonction rénale.

- Elevation des taux sériques de transaminases (phénomène assez courant, mais transitoire, même si l'on poursuit le traitement), et hépatotoxicité.

Les quatre premiers de ces syndromes débutent typiquement dans les 2 à 3 heures suivant la dose matinale unique de rifampicine. De nombreux patients présentent simultanément plusieurs syndromes. Les syndromes cutanés apparaissent habituellement durant le premier mois de traitement et les symptômes gastro-intestinaux

sont courants après les 6 premiers mois. Le syndrome de type grippal, qui ne s'observe qu'avec les schémas thérapeutiques intermittents, débute généralement entre le troisième et le cinquième mois de traitement (*5*).

Prise en charge des réactions indésirables à la rifampicine *(9-11)*

La moitié environ des malades souffrant de réactions indésirables nécessitent une modification importante de leur schéma thérapeutique. Le syndrome cutané est souvent spontanément résolutif et ne requiert qu'un traitement symptomatique. Il est rarement nécessaire de changer de schéma thérapeutique, à moins que d'autres effets indésirables, tels que des réactions d'hypersensibilité généralisée, n'apparaissent simultanément. Le syndrome abdominal ne nécessite qu'un traitement symptomatique, sous réserve qu'il se produise seul. Si le malade a pris la rifampicine l'estomac vide – comme il est recommandé de le faire – les réactions peuvent habituellement être stoppées en administrant le médicament dans le cadre d'une petite prise alimentaire.

Le syndrome de type grippal, habituellement modéré, n'impose pas de modifier le traitement ; il est probablement de nature immunologique. S'il persiste, il peut être nécessaire de passer à une prise quotidienne du traitement.

La prudence est requise en cas de syndrome respiratoire, car celui-ci peut entraîner un état de choc, avec chute brutale de la tension systolique et anurie. De tels cas doivent recevoir immédiatement des soins hospitaliers. Si le choc est suivi d'une insuffisance rénale (rare), la rifampicine doit immédiatement être arrêtée et ne doit jamais être administrée à nouveau. Il faut procéder de même en cas d'apparition d'une anémie hémolytique.

En résumé, les réactions indésirables à la rifampicine – lorsqu'elles sont spontanément résolutives – peuvent habituellement être maîtrisées en réduisant la posologie ou l'intervalle entre les doses, par exemple en passant d'une prise trihebdomadaire à une prise quotidienne. Ces mesures mettent généralement fin aux épisodes ou les rendent si mineurs ou si peu fréquents qu'ils ne sont plus préoccupants (voir « Quelles sont les réactions indésirables les plus courantes aux antituberculeux de première intention et quelle procédure doit-on suivre pour réintroduire ces médicaments ? », page).

En cas d'apparition d'un purpura, il faut stopper la rifampicine et ne plus jamais l'administrer, même à petite dose de test. La numération plaquettaire retourne alors à la normale en l'espace de quelques jours.

Les augmentations asymptomatiques des transaminases sériques sont fréquentes chez les malades traités par la rifampicine et disparaissent en général spontanément. Dans quelques cas rares, une hépatite clinique se déclare chez le malade. Lorsqu'un malade manifeste une hépatotoxicité induite par le traitement, il faut stopper tous les médicaments potentiellement hépatotoxiques jusqu'à ce que l'hépatite clinique et biochimique se résolve. Des médicaments non hépatotoxiques, notamment la streptomycine, l'éthambutol et les fluoroquinolones (exceptée la ciprofloxacine, qui est excrétée par le foie), peuvent être utilisés si nécessaire. Une fois l'hépatite résolue, il est possible de réintroduire les antituberculeux étape par étape.

La rifampicine accélère la voie des cytochromes p450 hépatiques et réduit les concentrations sériques de nombreux médicaments, et notamment des agents antifongiques, des corticoïdes, de la warfarine et des agents hypoglycémiants oraux. Elle fait également baisser les concentrations d'inhibiteurs de la protéase et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse utilisés pour traiter les infections à VIH (*12*). Cette interaction peut conduire au développement rapide chez certaines souches de VIH d'une résistance aux inhibiteurs de la protéase. La rifampicine diminue l'efficacité des contraceptifs oraux (*13*) et il faut conseiller aux malades d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale pendant le traitement par un schéma thérapeutique comprenant de la rifampicine et pendant le mois qui suit.

De nouveaux dérivés de la rifamycine, médicaments apparentés à la rifampicine, ont été développés. La rifabutine, par exemple, présente une activité similaire à celle de la rifampicine contre *Mycobacterium tuberculosis*, mais également une demi-vie plus longue et moins d'effets sur la pharmacocinétique de certains antirétroviraux (*14*).

Le rifapentène est un dérivé de la rifamycine doté d'une demi-vie plus longue et d'une activité similaire contre *Mycobacterium tuberculosis* (*15*). Des études sont en cours pour évaluer son efficacité. Les souches mycobactériennes résistantes à la rifampicine sont habituellement, mais pas toujours, également résistantes à la rifambutine et au rifapentène.

Pyrazinamide

On a montré que le pyrazinamide exerçait une action stérilisante à l'intérieur des macrophages dans lesquels les bacilles se développent lentement en raison du pH acide du milieu. Ce médicament est ainsi capable de

tuer des bacilles tuberculeux qui autrement ne pourraient être attaqués efficacement par les antituberculeux actuellement disponibles.

Comme il raccourcit la durée du traitement à appliquer, le pyrazinamide est un composant indispensable des chimiothérapies de courte durée. Il est administré par voie orale et la dose quotidienne habituelle est de 25 (20 à 30) mg/kg. Dans le cadre des schémas thérapeutiques intermittents, on administre 35 (30 à 40) mg/kg trois fois par semaine ou 50 (40 à 60) mg/kg deux fois par semaine.

Réactions indésirables

Aux doses actuellement recommandées, le pyrazinamide entraîne rarement une toxicité grave, mais une hépatotoxicité peut se manifester à forte dose. Les douleurs articulaires sont un effet secondaire courant, qui apparaît plus fréquemment avec les schémas thérapeutiques à base de pyrazinamide quotidiens qu'avec les schémas intermittents de ce type. L'arthralgie peut être traitée avec succès par l'acide acétylsalicylique ou par d'autres agents anti-inflammatoires et analgésiques et ne nécessite pas le retrait de l'antituberculeux. La goutte classique se manifeste rarement ; elle peut, le cas échéant, être traitée par la colchicine. Les concentrations d'acide urique sont souvent élevées chez les malades traités par le pyrazinamide ; une augmentation asymptomatique du taux sérique d'acide urique ne requiert aucun traitement.

On a relevé des cas d'hépatotoxicité sévère avec des schémas thérapeutiques comprenant de la rifampicine et du pyrazinamide (*16*).

Une réaction d'hypersensibilité, avec notamment de la fièvre, une éruption ou d'autres manifestations cutanées, peut occasionnellement se produire.

Ethambutol

L'éthambutol est un composé synthétique non apparenté aux autres antituberculeux. Il est efficace contre *Mycobacterium tuberculosis* et certaines autres mycobactéries, par exemple *M. kansasii,* mais n'agit pas contre les autres bactéries et n'a pas d'effet antifongique. L'éthambutol a principalement une action bactériostatique.

Il est administré par voie orale et sa posologie est habituellement de 15 (15 à 20) mg/kg pour une administration quotidienne, de 30 (25 à 35) mg/kg à raison de trois fois par semaine et de 45 (40 à 50) mg/kg à raison de deux fois par semaine.

Réactions indésirables

L'éthambutol peut provoquer une névrite rétrobulbaire, caractérisée par une détérioration de la vision, avec réduction de l'acuité visuelle, cécité au rouge-vert, vision brouillée, scotomes centraux et défauts du champ périphérique. La toxicité ophtalmique semble dose-dépendante et ne se manifeste que rarement si la dose quotidienne administrée ne dépasse pas 15 mg/kg (*17, 18*). Les malades recevant de l'éthambutol doivent être avertis de la nécessité de pratiquer un examen oculaire si des symptômes ophtalmiques apparaissent. La vision retourne habituellement à la normale en l'espace de quelques semaines lorsqu'on arrête l'éthambutol, mais le nerf optique peut être définitivement endommagé si l'on poursuit le traitement. Ce médicament ne doit généralement pas être administré à de jeunes enfants, sur lesquels on ne peut compter pour signaler une perte d'acuité visuelle ou chez lesquels une telle perte ne peut être mesurée avec fiabilité.

En raison de sa dégradation rapide sous les climats tropicaux, l'éthambutol doit être fabriqué et entreposé de manière à éviter l'absorption d'humidité.

Streptomycine

Isolée par Waksman en 1943 à partir d'un micro-organisme du sol, la streptomycine est maintenant utilisée sous forme de sulfate de streptomycine, délivré à l'état de poudre sèche dans des ampoules. Elle est administrée par injection intramusculaire. La dose usuelle est de 0,75 à 1 g (12 à 18) mg/kg par jour, à raison de deux ou trois fois par semaine, et administrée sous forme d'injection unique. Chez les malades âgés ou pesant moins de 35 kg, une dose de 0,5 g est tout aussi efficace et moins toxique.

La concentration sérique de streptomycine atteint un maximum une heure après l'administration et reste supérieure à la concentration inhibitrice pendant plusieurs heures.

La streptomycine ne traverse pas les parois cellulaires ou les membranes biologiques normales, telles que les méninges ou la plèvre, à moins que des modifications inflammatoires ne soient intervenues (voir « Comment le traitement antituberculeux agit-il ? », page). Elle est excrétée presque totalement par les reins et, chez les malades présentant une altération de la fonction rénale, elle peut donc s'accumuler et exercer une toxicité accrue.

Réactions indésirables

En dehors des réactions d'hypersensibilité telles que la fièvre et les éruptions cutanées (voir également « Quelles sont les réactions indésirables les plus courantes aux médicaments antituberculeux de première intention et quelle procédure faut-il suivre pour la réintroduction de ces médicaments ? », page), les principaux effets toxiques de la streptomycine sont des lésions vestibulaires et une éventuelle ototoxicité. Le risque augmente avec la dose et l'âge (plus de 40 ans). La toxicité se manifeste par des vertiges et une ataxie, des acouphènes ou une perte d'audition. La plus simple façon de mettre en évidence une ataxie est de demander au patient de marcher droit devant lui les yeux fermés. S'il marche d'une manière plus chancelante qu'avec les yeux ouverts, on est en présence d'une ataxie. Si le patient se plaint de vertiges, arrêter le médicament ou réduire sa posologie peut faire disparaître ces vertiges. Si l'on poursuit le traitement, les lésions vestibulaires et la perte d'audition peuvent s'aggraver et devenir définitifs, le risque étant particulièrement élevé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Une lésion rénale peut aussi se produire, notamment chez les patients ayant une maladie rénale préexistante, cette lésion étant toutefois totalement réversible si la streptomycine est stoppée rapidement.

Des effets transitoires et mineurs, tels qu'un engourdissement et des picotements autour de la bouche, peuvent apparaître immédiatement après l'injection.

La streptomycine est contre-indiquée chez la femme enceinte, car elle peut perturber le développement du huitième nerf crânien du foetus. Elle a aussi une action potentialisante sur les agents bloquants neuromusculaires utilisés dans les anesthésies et doit être évitée chez les personnes atteintes de myasthénie grave.

Comme pour toute injection, il faut utiliser des aiguilles stériles et éliminer ensuite ces aiguilles de manière sûre.

Thioacétazone

L'efficacité et la toxicité du thioacétazone sont traitées en détail dans une autre partie de ce document (voir « Quels sont les mérites du thioacétazone en association avec l'isoniazide et quelle est l'efficacité du schéma thérapeutique isoniazide plus thioacétazone ? », page). Le thioacétazone est administré par voie orale, habituellement à la dose de 2,5 mg/kg et par jour ; il est inefficace lorsqu'il est pris de manière intermittente. Le thioacétazone administré sous forme de dose unique de 150 mg présente à peu près la même toxicité que le PAS. Parmi les effets secondaires qu'il est susceptible de provoquer, on peut mentionner une éruption cutanée, une jaunisse et une suppression réversible de la moelle osseuse. Les réactions cutanées semblent plus graves qu'avec d'autres antituberculeux et une dermatite exfoliative ou un syndrome de Stevens-Johnson peuvent apparaître si le médicament n'est pas arrêté. La plupart des réactions indésirables graves ont été observées au cours des 4 à 6 premières semaines de traitement.

Le thioacétazone a été étudié dans le cadre d'un essai de toxicité contrôlé et en double aveugle de grande ampleur (voir « Quels sont les mérites du thioacétazone en association avec l'isoniazide et quelle est l'efficacité du schéma thérapeutique isoniazide plus thioacétazone ? », page). Ce médicament a été mal toléré par la population chinoise de Singapour et de la Région administrative spéciale de Hong Kong, mais a été bien supporté par les habitants des pays d'Afrique orientale.

Chez les personnes positives pour le VIH, le risque de réaction cutanée majeure, potentiellement fatale, lié au thioacétazone, atteint un niveau inacceptable (*19*). Ce médicament ne doit donc jamais être utilisé chez des patients séropositifs ou dans des zones où les infections à VIH sont courantes.

Antituberculeux de deuxième intention (*20*)

Les antituberculeux de deuxième intention comprennent des aminoglycosides (kanamycine, amikacine), des polypeptides (capréomycine), des thioamides (éthionamide et protionamide), des fluoroquinolones (ofloxacine et ciprofloxacine, par exemple), la cyclosérine et le PAS (*20*). Ils peuvent être classés comme suit (*21, 22*) :

- médicaments dotés d'une activité bactéricide : aminoglycosides, capréomycine et thioamides
- médicaments présentant une faible activité bactéricide : fluoroquinolones
- médicaments dotés d'un effet bactériostatique : cyclosérine et PAS.

Kanamycine et amikacine

La kanamycine et l'amikacine sont des agents bactéricides appartenant à la classe des aminoglycosides ; leur efficacité et leurs réactions indésirables sont similaires à celles de la streptomycine. La dose habituelle est de 0,75-1 g (12 à 18 mg/kg) et administrée sous forme d'injection unique.

Réactions indésirables

L'administration par voie intramusculaire de ces médicaments est beaucoup plus douloureuse que celle de la streptomycine ou de la capréomycine. Des mesures locales (trempage du membre dans l'eau chaude, massage) peuvent apporter un certain soulagement. Il semble que la résistance croisée entre kanamycine et amikacine soit totale. Des vertiges, une ototoxicité ou une surdité peuvent apparaître. Une néphrotoxicité peut aussi intervenir, mais de façon réversible. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, il faut réduire la dose quotidienne et/ou augmenter l'intervalle entre les doses pour éviter l'accumulation du médicament. En outre, il convient de surveiller régulièrement la fonction rénale de ces patients durant le traitement. L'amikacine et la kanamycine ne doivent pas être employées chez la femme enceinte, sauf en dernier recours.

Capréomycine

La capréomycine est un agent bactéricide de la classe des polypeptides et s'obtient à partir de *Streptomyces capreolus*. Son effet bactériostatique est intéressant chez les malades porteurs de bacilles résistants à la streptomycine, à la kanamycine et à l'amikacine : il n'existe pas de résistance croisée avec les aminoglycosides. La dose habituelle est de 0,75 à 1 g (12 à 18 mg/kg) et administrée sous forme d'injection unique.

Réactions indésirables

Les effets indésirables sont similaires à ceux de la streptomycine et il s'agit principalement d'acouphènes et de vertiges, mais avec un risque de surdité moindre. Des lésions rénales peuvent se produire. Des cas d'hypokaliémie, d'hypocalcémie et d'hypomagnésie ont également été rapportés. Une éosinophilie et des éruptions cutanées ne sont pas très rares et des réactions cutanées généralisées, ainsi que des hépatites, peuvent se produire dans des cas isolés. Le malade peut ressentir des douleurs et un gonflement au niveau du point d'injection si le médicament n'est pas administré par injection intramusculaire profonde. Dans la mesure du possible, il faut éviter de dispenser de la capréomycine à des malades dont l'audition ou la fonction rénale est altérée. Il convient de surveiller les taux sériques d'urée et d'électrolytes pendant le traitement. Ce médicament ne doit pas non plus être utilisé chez la femme enceinte, sauf en dernier recours.

Ethionamide (ou protionamide)

L'éthionamide et le protionamide sont des agents bactéricides appartenant à la classe des thionamides. Bien que l'éthionamide soit chimiquement apparenté à l'isoniazide et au pyrazinamide (tous ces composés étant des dérivés de l'acide isonicotinique), on observe peu de résistance croisée entre ces médicaments. La structure chimique de l'éthoniamide ressemble à celle du thioacétazone, avec lequel on rencontre fréquemment une résistance croisée partielle (les bacilles résistants au thioacétazone sont souvent sensibles aux thioamides, mais l'inverse est rarement le cas). Avant l'ère de la rifampicine, l'éthionamide (ou le protionamide) était un composant de base des schémas thérapeutiques de retraitement pour les malades porteurs de bacilles résistants à l'isoniazide et à la streptomycine. La posologie quotidienne optimale maximum pour l'éthionamide est de 15 à 20 mg/kg, soit 0,5 à 1 g par jour, selon le poids corporel et la tolérance du patient. Il est possible de faire prendre aux patients traités sous observation directe et incapables de tolérer une dose unique, une dose quotidienne de 750 mg, répartie en une dose de 500 mg administrée sous observation directe et en une dose de 250 mg, autoadministrée plus tard dans la journée.

Réactions indésirables

L'éthionamide est l'un des antituberculeux les plus déplaisants à prendre pour les malades. Les principaux effets secondaires sont gastro-intestinaux : anorexie, salivation, nausées, goût métallique, douleurs abdominales et diarrhée. Ce médicament peut provoquer une hypothyroïdie, notamment lorsqu'il est pris en association avec le PAS, et une hypoglycémie chez les patients diabétiques, qui, bien que rare, peut être dangereuse. Certains effets indésirables résultent de l'action de l'éthionamide sur le système nerveux central et sont difficiles à maîtriser. Des hépatites ont également été signalées. Les malades souffrant de diabète, d'une maladie hépatique, d'alcoolisme ou de troubles psychiatriques doivent être surveillés de près s'ils sont traités par ce médicament. L'un des facteurs importants pour la tolérance de l'éthionamide est la détermination du malade à ne pas abandonner le traitement, mais celle-ci suppose un soutien solide et une forte capacité de persuasion de la part du personnel clinique et infirmier, ainsi qu'une bonne organisation. Une organisation efficace est en effet essentielle pour dispenser des services thérapeutiques et sociaux

appropriés aux malades en retraitement, dont un grand nombre peuvent être confrontés à des problèmes d'ordre social. L'éthionamide a des effets tératogènes et ne doit pas être pris pendant la grossesse.

Plus rarement, on peut observer une gynécomastie, des troubles menstruels, des problèmes d'impuissance, de l'acné, des céphalées ou une neuropathie périphérique.

Fluoroquinolones

L'ofloxacine et la cipropfloxacine présentent un effet bactéricide *in vitro* contre *Mycobacterium tuberculosis*, les fluoroquinolones de nouvelle génération pouvant être plus actives. Bien que ces deux médicaments n'aient pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés approfondis, les données laissent à penser qu'ils ont à peu près la même efficacité thérapeutique. Ils ne présentent pas de résistance croisée avec d'autres antituberculeux, mais il existe une résistance croisée complète entre l'un et l'autre (et avec les autres fluoroquinolones telles que la lévofloxacine, qui est l'isomère L – à savoir l'isomère actif – de l'ofloxacine). La posologie quotidienne de l'ofloxacine est habituellement de 7,5 à 15 mg/kg (dose maximale : 800 mg) ; la ciprofloxacine est utilisée à la dose quotidienne de 1000 à 1500 mg. Les fluoroquinolones, lorsqu'on les associe à d'autres antituberculeux, sont d'une efficacité moyenne face aux bacilles tuberculeux multirésistants (*23, 24*). Elles sont aussi utiles en cas d'intolérance aux antituberculeux standard, par exemple chez les patients atteints d'une maladie hépatique grave.

Réactions indésirables

Les réactions indésirables sont peu courantes et prennent la forme de troubles gastro-intestinaux (anorexie, nausées, vomissements) ou de symptômes liés au système nerveux central (tels que vertiges, céphalées, sautes d'humeur et, rarement, convulsions). Il n'est pas rare que les malades ressentent un effet analogue à celui de la caféine. Des ruptures spontanées du talon d'Achille sont susceptibles de se produire avec une fréquence très faible. Les fluoroquinolones ne doivent pas être utilisées chez la femme enceinte ou chez l'enfant en cours de croissance, car elles peuvent compromettre la croissance et entraîner des détériorations des cartilages en développement. En raison d'interactions médicamenteuses, les malades prenant des fluoroquinolones doivent éviter les anti-acides, le fer, le zinc, le sucralfate et la didanosine (DDI).

Cyclosérine (ou térizidone)

La cyclosérine, un analogue structural de l'acide aminé D-alanine, possède un effet antituberculeux relativement faible. Le térizidone est une association de deux molécules de cyclosérine. La cyclosérine n'est employée que dans les schémas thérapeutiques de deuxième intention. Elle est administrée par voie orale à raison de 0,5 à 1 g par jour, réparti en deux ou trois prises, bien que la dose de 1 g par jour soit rarement tolérée. Aucune résistance croisée avec un autre antituberculeux n'a été rapporté ; cependant, les tests de sensibilité à la cyclosérine peuvent être peu fiables. Ce médicament était utile pour prévenir l'apparition d'une résistance à l'éthionamide dans le cadre des schémas de retraitement (éthionamide, cyclosérine et pyrazinamide ou kanamycine) utilisés avant l'ère de la rifampicine. De nos jours, son intérêt réside surtout dans la prévention d'une pharmacorésistance aux autres médicaments de deuxième intention.

Réactions indésirables

Les principaux effets toxiques concernent le système nerveux central. La cyclosérine peut entraîner céphalées, confusion, dépression, convulsions ou modifications du comportement, et même parfois conduire au suicide. Dans certains cas très rares, une réaction d'hypersensibilité généralisée ou une hépatite peuvent se déclarer. La surveillance des réactions du système nerveux central est donc essentielle chez les patients à qui on a prescrit de la cyclosérine. Pour prévenir des réactions indésirables mineures telles que l'insomnie, il est parfois recommandé d'administrer de faibles doses de tranquillisant et la pyridoxine peut réduire les effets sur le système nerveux central. Les agents de santé chargés du traitement des patients ambulatoires et les familles de ces patients doivent être avertis de la nécessité de signaler immédiatement tout épisode dépressif ou toute modification de la personnalité anormal. La cyclosérine (et le térizidone) doivent être évités chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie, de maladie mentale ou d'alcoolisme et doivent être prescrits très prudemment à ceux souffrant d'insuffisance rénale. Il faut prendre des précautions dans le stockage de ces médicaments.

Acide *p*-aminosalicylique

L'acide *p*-aminosalicylique (PAS) a été mis au point par Lehmann et utilisé pour la première fois en 1944. La dose habituelle chez l'adulte est de 10 à 12 g par jour, par voie orale, en deux ou trois prises ; des doses plus faibles, par exemple 6 à 8 g, pouvant être efficaces (*25*). Le PAS étant excrété rapidement, il doit être administré à forte dose, plusieurs fois par jour, pour maintenir la concentration élevée nécessaire dans le sang. Il est bactériostatique et prévient l'émergence de bacilles résistants à l'isoniazide lorsqu'il est utilisé en

association avec ce médicament. Il est maintenant utilisé dans le cadre des schémas thérapeutiques de deuxième intention pour traiter les tuberculoses multirésistantes.

Le PAS est fourni sous forme de comprimés, de poudre ou de granulés, mais certaines préparations se conservent mal sous un climat tropical. Parmi ses autres inconvénients figurent la grande taille des sachets, le grand nombre des comprimés à prendre et le goût déplaisant du produit. Il est parfois mieux toléré sous forme de sel de potassium ou de préparation à enrobage entérique, formes galéniques cependant plus coûteuses actuellement.

Réactions indésirables

En dehors des réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, éruption cutanée et prurit, les principaux effets secondaires du PAS sont gastro-intestinaux. L'anorexie, les nausées, les vomissements et les gênes abdominales sont plus courants que la diarrhée. Ces effets secondaires peuvent être atténués par la prise du médicament après l'ingestion de quelques aliments ou en association avec du lait. La fréquence rapportée de ces effets varie en fonction des pays et des observateurs. Néanmoins, on parvient souvent à persuader les patients de les supporter et l'arrêt du PAS n'est nécessaire que dans 1 à 2 % des cas.

Il est possible de réduire les troubles gastro-intestinaux en prenant le PAS avec ou immédiatement après des aliments. L'hépatite et l'ictère sont des complications rares, dont l'apparition doit faire stopper cet antituberculeux. Une hypothyroïdie peut survenir après une prise de longue durée, mais elle est réversible avec l'arrêt du médicament. Une hypokaliémie peut aussi se produire. Sous forme de sel de sodium, le PAS peut entraîner une surcharge en sodium et cette formulation doit être utilisée avec précaution chez les patients dont la consommation de sodium est à restreindre. Dans le cas de l'ancienne préparation du PAS en comprimés, un excipient (la bentonite) diminue l'absorption de la rifampicine. La nouvelle formulation en granulés n'interfère pas avec l'absorption de cet antituberculeux, est légèrement mieux tolérée et peut être administrée en deux prises (contre trois ou quatre prises auparavant) par jour, sans perdre de son efficacité.

Références

1. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. A concurrent comparison of isoniazid plus PAS with three regimens of isoniazid alone in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1960, 23:535–585.
2. McCune R, Deuschle K, McDermott W. The delayed appearance of isoniazid antagonism by pyridoxine in vivo. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Disease*, 1957, 76:1100–1105.
3. Black M. Isoniazid and the liver. *American Review of Respiratory Disease*, 1974, 110:1–3. 4. Girling DJ. The hepatic toxicity of antituberculosis regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle*, 1978, 59:13–32.
5. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Controlled trial of intermittent regimens of rifampin plus isoniazid for pulmonary tuberculosis in Singapore. The results up to 30 months. *American Review of Respiratory Disease*, 1977, 116:807–820.
6. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short-course chemotherapy for tuberculosis with mainly twice-weekly isoniazid and rifampin. Community physicians' seven-year experience with mainly outpatients. *American Journal of Medicine*, 1984, 77:233–242.
7. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1985, 132:374–378.
8. Fox W, Mitchison DA. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1975, 111:325–353.
9. Aquinas M et al. Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *British Medical Journal*, 1972, 1:765–771.
10. Girling DJ. Adverse reactions to rifampicin in antituberculosis regimens. *Journal of Antimicrobiology and Chemotherapy*, 1977, 3:115–132.
11. Girling DJ, Hitze KL. Adverse effects of rifampicin. *Bulletin of the World Health Organization*, 1979, 57:207–212.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis in HIV-infected persons taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.*Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49:185–189.

13. Skolnick JL et al. Rifampin, oral contraceptives, and pregnancy. *Journal of the American Medical Association*, 1976, 236:1382.
14. Blaschke T, Skinner M. The clinical pharmacokinetics of rifabutin. *Clinical Infectious Diseases*, 1996, S15–S21.
15. Dickinson JM, Mitchison DA. In vitro properties of rifapentene (MDL473) relevant to its use in intermittent chemotherapy of tuberculosis. *Tubercle*, 1987, 68:113–118.
16. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations. United States, 2001. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2001; 50:733–735.
17. Carr RE, Henkind P. Ocular manifestations of ethambutol toxicity. *Archives of Ophthalmology*, 1962, 67:566–571.
18. Fledelius HC et al. Ocular ethambutol toxicity. A case report with electrophysiological considerations and a review of Danish cases 1972–81. *Acta Ophthalmology (Copenhagen)*, 1987, 65:251–255.
19. Nunn P et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thioacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet*, 1991, 337:627–630.
20. *Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 1997 (documents, WHO/TB/96.210, 1997).
21. Grosset J. *XVII Congrés National de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires*, *Clermont-Ferrand*. Paris, Masson, 1974.
22. Truffot-Pernot C, Ji B, Grosset J. Activities of pefloxacin and ofloxacin against mycobacteria: in vitro and mouse experiments. *Tubercle*, 1991, 72:57–64.
23. Gillespie SH, Kennedy N. Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:265–271.
24. Yew WW et al. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest*, 2000, 117:744–751.
25. Lehmann J. Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis. *Lancet*, 1946, 1:15–16.

24. Quel est le but de la phase intensive initiale dans la chimiothérapie en deux phases ?

K. Toman[1]

De nombreuses observations expérimentales et cliniques ont prouvé que l'administration en début de traitement d'un schéma thérapeutique comportant plus d'un médicament, et en particulier trois ou quatre, améliorait considérablement l'efficacité de la chimiothérapie. Des travaux antérieurs, réalisés par Mitchison (*1*), Canetti (*2*) et autres durant les années 1960, ont montré qu'il fallait administrer simultanément au moins deux médicaments pour traiter une tuberculose active et des essais sur le terrain ont fait la preuve qu'une monothérapie conduisait à des taux élevés d'échec et de rechute. On est ainsi parvenu à l'idée qu'une multithérapie était indispensable pour éradiquer les bacilles tuberculeux chez les personnes atteintes d'une tuberculose maladie.

L'idée qu'une phase initiale intensive de traitement par plusieurs médicaments, suivie d'une phase d'entretien utilisant un plus petit nombre de produits, pouvait être mise en oeuvre et assurer une issue positive du traitement, s'est progressivement imposée. Cependant, toute association de deux ou trois antituberculeux ne produit pas cet effet. En effet, deux médicaments bactéricides au moins, tels que l'isoniazide et la streptomycine ou l'isoniazide et la rifampicine, sont nécessaires dans la phase initiale. Lorsqu'il est administré pendant la phase intensive initiale, le pyrazinamide permet de réduire la durée du traitement de 9 à 6 mois. L'éthambutol est une option intéressante en présence d'une pharmacorésistance initiale ou d'une charge élevée de bacilles (voir « Quelle est l'efficacité de la chimiothérapie antituberculeuse et quel est son avenir ? », page).

Si la chimiothérapie est efficace, la multiplication des bacilles sensibles s'interrompt dans les premiers jours de traitement (*1, 2*) et le nombre total de ces organismes dans les expectorations diminue rapidement, notamment pendant les 2 premières semaines (*3*). Les résultats expérimentaux des études de laboratoire et des études cas-témoins sont résumés ci-après.

- Il est crucial pour l'issue du traitement, en particulier chez les malades hébergeant de fortes populations bactériennes, de stopper rapidement la multiplication des bacilles et de garantir au plus vite la destruction de ceux qui sont pharmacosensibles (« destruction précoce »), pour les raisons suivantes :

  - Afin de prévenir une détérioration précoce de l'état du malade et son décès pendant les premières semaines de traitement.

  - Si l'on obtient une réduction rapide de la population bactérienne, par exemple de 10^8 (chiffre couramment observé dans les cavités pulmonaires) à 10^3, la probabilité d'apparition de nouveaux mutants résistants est faible, même après sept générations de multiplication non inhibée. Il est donc ainsi possible, par une phase initiale intensive, de limiter au minimum ou de stopper l'émergence de nouveaux mutants résistants.

  - Il est assez bien prouvé *in vitro* que, plus l'effet antibactérien est rapide, plus la probabilité d'émergence de bacilles persistants est faible (*4*). Le risque de rechute est donc ainsi réduit.

- Les associations médicamenteuses appropriées comprennent toujours deux antituberculeux capables de détruire les mutants résistants à un seul médicament, déjà présents dans les souches sauvages. Ainsi, un schéma thérapeutique comportant trois ou quatre antituberculeux préviendra, avec une grande sécurité, la multiplication de ces bacilles. Une telle multiplication est parfois particulièrement menaçante pendant la phase initiale du traitement, car un nombre appréciable de bacilles mutants pharmacorésistants peuvent être présents au début de la chimiothérapie. Sur un million de bacilles tuberculeux (appartenant à une souche sauvage), on peut trouver environ 10 à 50 mutants résistants à l'isoniazide et environ 1 à 5 mutants résistants à la streptomycine. Ainsi, sur une population de 10^8 bacilles (nombre couramment rencontré dans les cavernes pulmonaires), il peut y avoir au début quelque 5000 mutants résistants à l'isoniazide et plusieurs centaines de mutants résistants à la streptomycine (voir « Combien de bacilles tuberculeux résistants peut-on trouver dans les

[1] Décédé.

expectorations des malades qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antituberculeuse ? », page). Si on laisse ces mutants se multiplier, une résistance à ces deux antituberculeux peut se développer rapidement (*5*).

- Chez les malades présentant au départ une résistance à un seul antituberculeux (excepté la rifampicine), les chances d'une réponse favorable au traitement ne sont pratiquement pas diminuées si l'on débute celui-ci par une phase initiale utilisant trois ou quatre antituberculeux (voir « Quelles peuvent être les conséquences de résultats faux pour les tests de pharmacosensibilité ? », page). Les malades qui bénéficieront le plus d'un quatrième antituberculeux et d'une phase initiale intensive sont ceux hébergeant un très grand nombre de bacilles tuberculeux, c'est-à-dire ceux habituellement positifs à l'examen microscopique direct des frottis.

Références

1. Mitchison DA. Chemotherapy of tuberculosis: a bacteriologist's viewpoint. *British Medical Journal*, 1965, 1:1331–1338.
2. Canetti G. Host factors and chemotherapy of tuberculosis. In: Barry VC, ed. *Chemotherapy of tuberculosis*. London, Butterworths, 1964:20–38.
3. Mitchison DA. Mechanisms of the action of drugs in short-course chemotherapy. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1985, 60:30–40.
4. Crofton J, Douglas E. *Respiratory diseases*, 2nd ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1975.
5. Mitchison DA. Bacteriological mechanisms in recent controlled chemotherapy studies. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1970, 43:322–331.

25. Quelles sont les recommandations actuelles à propos des schémas thérapeutiques standard ?

A Harries[1]

Les objectifs des schémas thérapeutiques sont de guérir le malade, de prévenir son décès par la tuberculose active ou par ses effets tardifs, de prévenir l'émergence et la propagation de bacilles pharmacorésistants, de réduire le plus possible les rechutes et de protéger la communauté d'une transmission de l'infection.

Tous les schémas thérapeutiques comportent deux phases – une phase intensive initiale et une phase d'entretien (*1, 2*).

Phase initiale intensive

La phase initiale intensive du traitement est conçue pour détruire activement les bacilles en développement et semi-quiescents. Elle implique une durée plus courte de la période de contagiosité, avec généralement une conversion rapide des frottis (80 à 90 %) après 2 à 3 mois de traitement. La phase initiale des schémas thérapeutiques comportant de la rifampicine doit toujours être administrée sous observation directe afin de s'assurer de son observance. Cette phase fait généralement intervenir entre trois et cinq médicaments. Si les taux de résistance initiale sont élevés, on court le risque, avec un schéma thérapeutique à trois médicaments, de sélectionner des mutants pharmacorésistants, notamment chez les malades présentant une forte charge bacillaire, c'est-à-dire atteints d'une tuberculose pulmonaire à frottis positifs. L'utilisation d'un schéma thérapeutique à quatre médicaments réduit le risque d'apparition d'une pharmacorésistance, comme celui d'échec et de rechute. Si un malade abandonne le traitement après la phase intensive initiale, le risque de rechute est moindre.

Phase d'entretien

La phase d'entretien élimine la plupart des bacilles résiduels et limite les échecs et les rechutes. Au début de cette phase, le nombre de bacilles est faible et la probabilité de sélectionner des mutants pharmacorésistants est moindre que dans la première phase. Elle nécessite donc un plus petit nombre de médicaments.

Schémas thérapeutiques antituberculeux standard

Les schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS (*1*) sont présentés dans le Tableau 27. Des codes standard sont utilisés pour désigner les schémas thérapeutiques antituberculeux : chaque médicament antituberculeux est représenté par une abréviation standard et chaque schéma comprend deux phases. Le chiffre figurant avant une phase indique la durée de cette phase en mois. Le chiffre en indice (par exemple $_3$) après une ou plusieurs lettres entre parenthèses indique le nombre de doses du ou des médicaments à prendre par semaine. En l'absence de chiffre en indice, le traitement par le médicament concerné est quotidien. L'utilisation de parenthèses signifie que les médicaments sont formulés sous forme d'associations en proportions fixes ; ce type de formulation est recommandé dans la mesure du possible. S'il existe un ou plusieurs médicaments de substitution, ils sont indiqués sous forme d'une ou plusieurs lettres entre crochets.

Tableau 27

Schémas thérapeutiques recommandés pour les différentes catégories de diagnostic[a]

Catégorie de diagnostic	Malades tuberculeux	Traitement antituberculeux[b]	
		Phase initiale (chaque jour ou 3 fois par semaine[c])	Phase d'entretien (chaque jour ou 3 fois par semaine[c])
I	Nouveaux cas frottis positifs ; nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatifs avec lésion parenchymatique étendue ; sida concomitant grave ou formes sévères de tuberculose pulmonaire	2 HRZE[d]	4 HR ou 6 HE par jour
II	Tuberculose pulmonaire à frottis positifs déjà traitée antérieurement :	2 HRZES/1 HRZE 5 HRE	

[1] Conseiller technique, Programme national de lutte antituberculeuse du Malawi, Lilongwe, Malawi.

	- rechute - traitement après interruption - échec du traitement[e]		
III	Nouveaux cas de tuberculose pulmonaire frottis négatifs (autres que ceux de la catégorie I) et formes moins sévères de tuberculose extrapulmonaire[f]	2 HRZE[g]	4 HR ou 6 HE par jour
IV	Cas de tuberculose chronique et multirésistante (encore frottis positifs après un retraitement sous surveillance)	Il est suggéré de prescrire aux malades de cette catégorie de diagnostic des schémas thérapeutiques standardisés spécialement conçus ou individualisés	

[a] Source : Référence *1*.
[b] H = isoniazide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, E = éthambutol, S = streptomycine. Le chiffre entre parenthèses indique le nombre de mois de traitement.
[c] Une surveillance directe de la prise médicamenteuse est nécessaire pour la phase initiale du traitement des cas frottis positifs et s'impose systématiquement en cas de schéma thérapeutique comportant de la rifampicine.
[d] On peut remplacer l'éthambutol par de la streptomycine. Dans les cas de méningite, on utilisera systématiquement de la streptomycine à la place de l'éthambutol.
[e] Dans la mesure du possible, il est recommandé de pratiquer un test de sensibilité avant de prescrire un traitement de catégorie II face à un échec thérapeutique. Chez les patients présentant une TB-MR confirmée, il est recommandé d'employer des schémas thérapeutiques de catégorie IV.
[f] Il faut envisager de soumettre rapidement les contacts des patients atteints d'une TB-MR attestée par culture à des tests de culture et de sensibilité.
[g] On peut supprimer l'éthambutol dans la phase initiale chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire à frottis négatifs non cavitaire et que l'on sait séronégatifs pour le VIH, chez ceux que l'on sait infectés par des bacilles ayant conservé une pharmacosensibilité totale et chez les jeunes enfants atteints d'une tuberculose primaire.

Exemples

- 2 (HRZE)/6(HE)

La phase initiale correspond à 2HRZE. La durée de cette phase est de 2 mois. La chimiothérapie est quotidienne (il n'y a aucun chiffre en indice après les lettres) et comprend de l'isoniazide (H), de la rifampicine (R), du pyrazinamide (Z) et de l'éthambutol (E), sous forme d'association médicamenteuse en proportions fixes. La phase d'entretien correspond à 6HE. La durée de cette phase est de 6 mois. Le traitement est administré quotidiennement sous forme d'association en proportions fixes d'isoniazide (H) et d'éthambutol (E).

- $2(HRZ)_3E_3/4(HR)_3$

Pendant sa phase initiale, le traitement est administré trois fois par semaine (comme indiqué par le chiffre en indice après les lettres), sous forme d'association en proportions fixes d'isoniazide (H), de rifampicine (R) et de pyrazinamide (Z), plus de l'éthambutol (E). La durée de cette phase est de 2 mois. La phase d'entretien consiste à administrer trois fois par semaine (chiffre 3 en indice après les lettres) de l'isoniazide (H) et de la rifampicine (R), sous forme d'association en proportions fixes. La durée de cette deuxième phase est de 4 mois.

Nouveaux cas de tuberculose

Le schéma thérapeutique comprend une phase initiale (intensive) de 2 mois et une phase d'entretien durant habituellement entre 4 et 6 mois. Au cours de sa phase initiale, faisant généralement appel à quatre médicaments, le traitement provoque une destruction rapide des bacilles tuberculeux et les patients infectieux deviennent non contagieux en l'espace de quelques semaines. Les symptômes s'améliorent et de nombreux malades deviennent asymptomatiques après 4 à 8 semaines ; la plupart des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire à frottis positifs deviennent frottis négatifs en 2 mois. Le pyrazinamide est administré pendant la phase initiale et exerce un effet stérilisant maximum pendant cette période. On n'obtient aucun bénéfice supplémentaire en poursuivant plus longtemps l'administration de ce médicament chez les patients porteurs de bacilles pharmacosensibles et on ne l'utilise donc pas dans la phase d'entretien. Cette deuxième phase fait généralement appel à deux antituberculeux.

Les personnes ayant une tuberculose pulmonaire à frottis négatifs ou une tuberculose extrapulmonaire hébergent moins de bacilles dans leurs lésions, de sorte que la probabilité de sélection de mutants pharmacorésistants est moindre. Les schémas thérapeutiques de courte durée utilisant trois médicaments pendant la phase initiale et deux pendant la phase d'entretien ont fait la preuve de leur efficacité et sont recommandés par l'OMS.

Certains pays appliquent encore des schémas thérapeutiques sur 12 mois, notamment chez les personnes ayant une tuberculose pulmonaire à frottis négatifs ou une tuberculose extrapulmonaire (*2*) (isoniazide + thioacétazone, complétés par de la streptomycine et de l'éthambutol pendant les 2 mois de la phase initiale). Un traitement de 12 mois est nécessaire car le schéma ne comprend aucun des antituberculeux (rifampicine et pyrazinamide) capables de stériliser les lésions tuberculeuses. Ce schéma repose sur l'hypothèse que, sur une longue durée de traitement, les bacilles semi-quiescents deviendront métaboliquement actifs et sensibles aux effets destructeurs de l'isoniazide. Dans les conditions habituelles et dans presque tous les pays, les taux de guérison avec ce schéma sont faibles et l'OMS ne le recommande pas. En outre, le thioacétazone présente une forte toxicité, en particulier chez les personnes infectées par le VIH, et doit alors être remplacé par l'éthambutol. Néanmoins, il peut être nécessaire de recourir à ce type de schéma thérapeutique pendant que le système DOTS est en cours d'extension à l'ensemble d'un pays ou à une région.

Cas de retraitement

Les patients tuberculeux déjà traités auparavant ont une plus grande probabilité d'héberger et d'excréter des bacilles résistants au moins à l'isoniazide. Le schéma de retraitement comprend initialement cinq antituberculeux et au moins trois de ces médicaments pendant la phase d'entretien. Au cours de la phase initiale, le patient doit recevoir au moins deux antituberculeux encore efficaces pour réduire le risque de sélection de bacilles plus résistants encore.

Schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS

Les schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS sont présentés dans le Tableau 27. Plusieurs schémas sont possibles selon le budget du pays, la couverture par les établissements de soins de santé primaires, les moyens de surveillance directe et les qualifications du personnel de santé de niveau périphérique. Pour chaque malade, le schéma recommandé dépend de la catégorie de traitement de ce malade (voir « Quelles sont les catégories de diagnostic et les justifications de ces catégories ? », page).

Références

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva,World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. Enarson DA et al.*Management of tuberculosis: a guide for low income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.

26. Quelles sont les catégories de diagnostic et les justifications de ces catégories ?

A. Harries[1]

Il existe quatre catégories distinctes de traitement (voir « Quelles sont les recommandations actuelles à propos des schémas thérapeutiques standard ? », page). Les patients sont classés par catégories en fonction de la priorité de leur traitement, les critères de priorité étant la guérison du malade, la prévention de son décès et de l'apparition d'une pharmacorésistance, et la réduction de la transmission dans la collectivité. La plus grande priorité est donnée aux malades représentant des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire frottis positifs ou autres formes graves de la maladie. Si 100 % des nouveaux cas de tuberculose frottis positifs étaient détectés et guéris, la prévalence de cette maladie chuterait très rapidement (voir « La tuberculose peut-elle être endiguée ? », page).

Catégorie I

Cette catégorie regroupe :

- Les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs, parce qu'ils sont extrêmement contagieux et à haut risque de décès en l'absence de traitement et également parce qu'un échec du traitement implique un risque de propagation de bacilles pharmacorésistants à la collectivité. La guérison d'une forte proportion des nouveaux cas frottis positifs aurait un impact de très grande ampleur sur l'endiguement de la tuberculose.

- Les nouveaux cas de formes graves de tuberculose extrapulmonaire, telles que les tuberculoses miliaires et péricardiques, les méningites tuberculeuses et les tuberculoses vertébrales touchant la moelle épinière. Même s'ils ne sont pas contagieux, les malades concernés courent un risque important de décès s'ils ne sont pas traités par une association médicamenteuse efficace.

- Les nouveaux cas frottis négatifs de tuberculose pulmonaire grave et étendue, qui présentent simultanément des pathologies liées au VIH, sont particulièrement exposés au risque de décès.

Catégorie II

Cette catégorie regroupe les patients déjà traités contre la tuberculose et ayant développé une tuberculose pulmonaire à frottis positifs, ceux ayant subi une rechute ou un échec thérapeutique et ceux n'ayant pas observé correctement un traitement antérieur (défaillance). On donne à ces patients une polythérapie car ils sont hautement infectieux et ont une plus grande probabilité d'être porteurs de bacilles pharmacorésistants pouvant se propager à la collectivité en l'absence de traitement efficace. L'intégralité du traitement de ces patients doit être administré sous observation directe. Le risque de défaillance est nettement plus élevé pour les patients déjà traités contre la tuberculose. Pour nombre d'entre eux, ce retraitement représente la dernière vraie chance de guérison.

Catégorie III

Cette catégorie regroupe les patients atteints de tuberculose pulmonaire à frottis négatifs ou de formes moins graves de tuberculose extrapulmonaire, telles que des effusions pleurales et des lymphadénopathies. Ces patients sont beaucoup moins contagieux que ceux ayant une tuberculose pulmonaire et courent un risque moindre d'apparition d'une pharmacorésistance ou de décès. Cependant, les cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatifs infectés par le VIH peuvent être plus exposés au risque de décès que ceux à frottis positifs également infectés par ce virus, car les premiers sont plus immunodéprimés. Les patients infectés par le VIH peuvent également avoir une plus grande tendance à acquérir une tuberculose pharmacorésistante. En outre, les patients frottis négatifs peuvent contribuer à la propagation de la tuberculose dans la collectivité. Pour toutes ces raisons, et parce que le statut VIH de la plupart des cas de tuberculose est inconnu, l'OMS recommande maintenant de prescrire à ces patients le même schéma thérapeutique de catégorie I, avec quatre antituberculeux pendant la phase initiale.

Catégorie IV

Cette catégorie couvre les cas de tuberculose pulmonaire frottis positifs ayant achevé un schéma de retraitement entièrement supervisé et ceux de tuberculose multirésistante (avec une résistance à l'isoniazide et à la rifampicine attestée par un laboratoire compétent). Le traitement de ces patients est long, coûteux et

[1] Conseiller technique, Programme national de lutte antituberculeuse du Malawi, Lilongwe, Malawi.

difficile tant pour les patients que pour le personnel, et souvent sans succès. Il faut donc prioritairement s'efforcer de prévenir ces cas par des schémas thérapeutiques primaires efficaces sous observation directe. Lorsque les moyens et les compétences disponibles le permettent, le traitement de ces cas individuels est parfois tenté pour des raisons humanitaires (voir « De quels schémas thérapeutiques de deuxième intention dispose-t-on et quelle est leur place dans les programmes de lutte antituberculeuse ? », page). Dans les pays où les tuberculoses multirésistantes sont courantes et où de nombreux patients sont immunodéprimés, des traitements de catégorie IV peuvent être nécessaires pour endiguer rapidement de telles tuberculoses.

27. Qu'entend-on par chimiothérapie intermittente et sur quelles bases scientifiques repose-t-elle ?[1]

T. Frieden[2]

On appelle schéma thérapeutique intermittent un schéma dans lequel les différents médicaments sont donnés à intervalles supérieurs à un jour, par exemple trois fois par semaine.

Au départ, on pensait que les antituberculeux devaient être administrés tous les jours pour maintenir en permanence la concentration de ces médicaments à un niveau supérieur à leur concentration inhibitrice. Cependant, les études *in vitro* et les expériences chez l'animal ont montré que certains antituberculeux restaient efficaces même quand leur concentration baissait temporairement au-dessous de la concentration inhibitrice et même après leur disparition complète dans la lésion (*1*) ou le milieu (*2*).

Les expériences *in vitro* ont montré que, si l'on expose quelque temps une culture de *Mycobacterium tuberculosis* à certains antituberculeux, il faut plusieurs jours (temps de latence) avant que la croissance des bacilles ne reprenne. Le Tableau 28 indique le temps de latence pour que la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* reprenne après exposition à différents antituberculeux sur des durées variables.

On n'a observé aucun temps de latence après l'exposition d'une culture de bacilles au thioacétazone pendant 24 heures, ou même 96 heures. Immédiatement après le retrait de cet antituberculeux du milieu de culture, la croissance a recommencé, ce qui laisse à penser que ce médicament ne convient pas pour la chimiothérapie intermittente, hypothèse confirmée par des expériences chez l'animal.

Pour chaque antituberculeux bactéricide, on relève un temps de latence maximal (dernière colonne), qui semble indiquer la limite pratique que l'intervalle entre deux doses ne doit pas dépasser. Des études chez l'animal (*4*) ont démontré que plus l'intervalle choisi entre les doses est long plus les doses à prendre pour la plupart des antituberculeux sauf la rifampicine doivent être élevées. Ainsi, si l'on administre de fortes doses d'isoniazide, un intervalle de 3 jours entre les doses semble optimal ; le prolongement de l'intervalle à 8 jours donnant des résultats nettement moins bons.

Une série d'expériences sur un modèle animal (*3*) a prouvé que la posologie intermittente *augmentait* en fait l'efficacité des traitements par l'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide (Figure 11).

Tableau 28

Temps de latence de la croissance de Mycobacterium tuberculosis après une exposition temporaire à un antituberculeux[a]

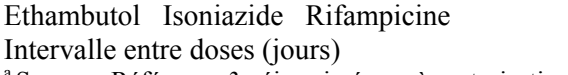
Antituberculeux	*Concentration (mg/l)*	*Temps de latence (jours) après exposition pendant*	
		6 heures	*24 heures*
Isoniazide			
Rifampicine			
Pyrazinamide			
Ethambutol			
Streptomycine			
Ethionamide			
Cyclosérine			
Thioacétazone			

[a] Source : Références *2* et *3*.
[b] Selon le pH du milieu.

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition précédente par K. Toman.
[2] Médecin, Stop TB Unit, Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde.

Figure 11

Moyenne des indices de progression de la tuberculose en fonction de l'intervalle entre doses chez des cobayes traités par l'isoniazide, l'éthambutol ou la rifampicine[a]



[a] Source : Référence *3*, réimprimée après autorisation.

Schémas thérapeutiques standard intermittents

Bien que ces résultats expérimentaux ne soient pas directement transposables à l'homme, ils sont suffisamment prometteurs pour faire l'objet d'études cliniques. Le premier des essais cliniques contrôlés randomisés de ce type a été réalisé dans le Centre de recherche sur la tuberculose de Chennai, en Inde (*5*).

Tableau 29

Résultats de 12 mois de traitement bihebdomadaire par l'association streptomycine/isoniazide (SH) comparés à ceux de l'administration quotidienne de l'association acide* p-*aminosalicylique/isoniazide (PH)[a]

Etat de la maladie	*SH deux fois par semaine*[b]		*PH chaque jour*[c]	
	Nombre de patients	*%*	*Nombre de patients*	*%*
Bactériologiquement quiescente				
Bactériologiquement active				
(Décès par tuberculose)				
Nombre total de patients				

[a] Source : Référence *5*.

[b] SH : 1 g de streptomycine par voie intramusculaire + 14 mg/kg de poids corporel d'isoniazide.

[c] PH : 10 g de PAS sous forme de sel de sodium + 200 mg par jour d'isoniazide, répartis en deux doses égales.

On a comparé un schéma thérapeutique oral (isoniazide + PAS, 2 fois par jour) à un schéma consistant en l'administration bihebdomadaire de 1 g de streptomycine par voie intramusculaire + 14 mg/kg de poids corporel d'isoniazide, sous forme de dose unique orale. Le schéma oral a été autoadministré. Pour recevoir les schémas intermittents, les patients se sont rendus au dispensaire deux fois par semaine, à intervalles de 3 à 4 jours. Ce traitement a été totalement supervisé, c'est-à-dire que chaque patient a d'abord pris les comprimés d'isoniazide en présence d'un membre du personnel (qui a vérifié qu'il avait effectivement avalé ces comprimés) et a reçu ensuite une injection de streptomycine. Les résultats à 12 mois sont présentés dans le Tableau 29.

Le schéma intermittent a donné d'excellents résultats et s'est révélé peut-être légèrement plus efficace que le schéma quotidien. La puissance du schéma intermittent est d'autant plus frappante que la plupart des patients admis dans cette étude présentaient une tuberculose cavitaire bilatérale étendue, avec des expectorations fortement positives par examen microscopique direct. Cette caractéristique était commune à toutes les études menées à Chennai (anciennement Madras), qui portaient sur des patients gravement malades. Le taux de rechute sur 2 ans a été de 8 % pour le schéma bihebdomadaire et de 12 % pour le schéma quotidien ; au bout de 4 ans, ce taux atteignait respectivement 12 et 15 %. Chez quatre patients ayant rechuté après le schéma intermittent sur cinq, les bacilles étaient encore sensibles à la fois à l'isoniazide et à la streptomycine. Cela laisse à penser que, s'il y avait eu une phase intensive en début de traitement, les bacilles sensibles auraient probablement été éliminés.

Dans le cadre d'une autre étude, également menée chez des patients ambulatoires à Chennai, on a examiné la possibilité d'augmenter l'intervalle entre doses jusqu'à une semaine. Quatre schémas

intermittents ont été étudiés simultanément, mais pour simplifier les choses, deux seulement ont été présentés dans ce document.

On a comparé le schéma bihebdomadaire utilisant l'association streptomycine + isoniazide (S_2H_2) à l'administration hebdomadaire de la même association (S_1H_1). La posologie était identique pour les deux schémas : 1,0 g ou 0,75 g de streptomycine + 15 mg/kg d'isoniazide. L'effet d'une dose plus faible (0,75 g) de streptomycine a également été étudié car il semblait qu'elle puisse être suffisante et mieux tolérée, notamment par les patients âgés ou débilités, que la dose habituelle de 1,0 g. Les résultats au bout de 12 mois de traitement sont présentés dans le Tableau 30.

Tableau 30

Comparaison des résultats au bout de 12 mois des traitements bihebdomadaire et hebdomadaire par l'association streptomycine (S) + isoniazide (H)[a]

Etat de la maladie	*S_2H_2[b] deux fois par semaine[c]*		*S_1H_1 une fois par semaine[c]*	
	Nombre de patients	*%*	*Nombre de patients*	*%*
Bactériologiquement quiescente				
Bactériologiquement active				
(Décès par tuberculose)				
Nombre total de patients				

[a] Source : Référence *6*.
[b] Le chiffre en indice après les lettres désigne le nombre de doses par semaine.
[c] SH : 0,75 à 1 g par voie intramusculaire de streptomycine + 15 mg/kg de poids corporel d'isoniazide.

Tableau 31

Comparaison entre l'administration bihebdomadaire de l'association streptomycine + isoniazide (S_2H_2) et l'administration hebdomadaire de la même association (S_1H_1), en fonction de la vitesse d'inactivation de l'isoniazide et de la dose de streptomycine[a]

Schéma thérapeutique	*Patients présentant une tuberculose quiescente au bout d'un an (%)*			
	Vitesse d'inactivation de l'isoniazide		*Posologie de la streptomycine*	
	Lente	*Rapide*	*1 g*	*0,75 g*
S_2H_2 (deux fois par semaine)				
S_1H_1 (une fois par semaine)				

[a] Source : Référence *6*.

Une fois encore, le schéma bihebdomadaire a donné de très bons résultats et le schéma hebdomadaire s'est montré considérablement moins efficace. Néanmoins, il est impressionnant de noter qu'en dépit des formes graves de tuberculose dont ils étaient atteints, 71 % des patients sous schéma hebdomadaire étaient parvenus à la quiescence bactériologique (*6*).

Les raisons de cette infériorité du schéma hebdomadaire ont été examinées, ce qui a conduit à des résultats à la fois intéressants et importants. Dans cette analyse, les patients ont été regroupés en fonction de

la vitesse d'inactivation de l'isoniazide et de la posologie de la streptomycine. Le Tableau 31 montre que l'efficacité du schéma bihebdomadaire n'est influencée ni par la vitesse d'inactivation de l'isoniazide, ni par une réduction de 25 % de la posologie de la streptomycine. A l'inverse, le schéma hebdomadaire subit clairement l'effet de cette vitesse d'inactivation et, dans une moindre mesure, de la diminution de la dose de streptomycine. Il a ainsi été démontré que le schéma bihebdomadaire était solide et efficace, même sans phase intensive initiale.

La vitesse d'inactivation de l'isoniazide a aussi influé sur la réponse aux autres schémas thérapeutiques hebdomadaires étudiés dans le même temps. Avec les antituberculeux actuellement disponibles, le principe du schéma intermittent atteint sa limite pratique en termes d'efficacité lorsque l'intervalle entre les doses est porté à une semaine.

L'expérience acquise avec les traitements intermittents sans rifampicine a permis d'aboutir aux conclusions suivantes.

- Les schémas thérapeutiques bihebdomadaires comprenant de l'isoniazide à forte dose (14 à 15 mg/kg) et de la streptomycine (0,75 à 1 g) sont hautement efficaces, qu'ils soient administrés dès le départ ou après une phase intensive initiale de traitement. Leur efficacité est similaire chez les acétylateurs lents et rapides de l'isoniazide. Ils peuvent donner de très bons résultats chez des patients présentant une maladie étendue et dans des populations où les acétylateurs rapides sont nombreux.

- L'efficacité d'un schéma hebdomadaire comprenant de l'isoniazide (15 mg/kg) et de la streptomycine (1 g), succédant à 4 semaines de traitement initial quotidien par ces mêmes médicaments, se rapproche de celle du schéma bihebdomadaire. Néanmoins, à la différence de ce dernier, il est substantiellement moins efficace chez les acétylateurs rapides et ne peut donc être recommandé.

Schémas thérapeutiques intermittents courts

Le développement de la rifampicine et du pyrazinamide a poussé à étudier les chimiothérapies intermittentes de courte durée. En premier lieu, les chercheurs ont examiné les schémas comprenant une phase intensive quotidienne, suivie d'une phase d'entretien intermittente. Le risque de rechute est l'indicateur clé de l'efficacité du schéma. De nombreux schémas permettent d'obtenir près de 100 % de guérison, avec un taux de rechute ne devant pas dépasser 5 %. Une série d'études a montré qu'un traitement intermittent succédant à une phase quotidienne intensive – qui peut ne pas dépasser 2 semaines – était hautement efficace, sous réserve qu'on s'assure de l'observance thérapeutique (Tableau 32).

On a aussi constaté la grande efficacité des traitements totalement intermittents (Tableau 33). Le schéma thérapeutique totalement oral, consistant à administrer sur 2 mois de l'isoniazide, de la rifampicine, du pyrazinamide et l'éthambutol, puis pendant 4 mois de l'isoniazide et de la rifampicine, a été étudié sous ses formes quotidienne, partiellement intermittente et totalement intermittente. Les schémas thérapeutiques totalement intermittents, qui rendent plus pratique et plus facile l'observation du traitement pour les patients et les agents de santé, donnent des taux élevés de succès thérapeutique et de faibles taux de rechute (*16*). Ces schémas sont maintenant largement utilisés, avec de bons résultats. On a également démontré la grande efficacité d'un schéma thérapeutique bihebdomadaire sur 6 mois à base de rifampicine, succédant à un traitement initial quotidien de 2 semaines (*17*). Cependant, dès que l'on manque une dose, ce schéma devient hebdomadaire, d'où une efficacité moindre et éventuellement une plus forte toxicité, résultant d'effets indésirables à médiation immunitaire. Les réactions secondaires à la rifampicine sont plus fréquentes dans le cadre d'un traitement hebdomadaire.

Tableau 32

Etudes portant sur des traitements intermittents de courte durée

Pays ou zone	*Année étudiée*	*Schéma thérapeutique*[a]	*Nombre de patients dont le taux de rechute a été évalué*	*Rechute au cours d'un suivi de 2 ans (%)*	*Numéro de référence*
Madras,[b] *Inde*					

Hong Kong[d]					
Madras					
Singapour					
Pologne					
Singapour[e]					
Pologne					
Zaïre					
Etats-Unis d'Amérique[f]			*(Infectés par le VIH)*		

[a] H = isoniazide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, E = éthambutol, S = streptomycine. Le chiffre placé avant les lettres désigne le nombre de mois de traitement. Le chiffre en indice figurant après les lettres représente le nombre de doses par semaine.
[b] Actuellement Chennai.
[c] Suivi sur 18 mois.
[d] Région administrative spéciale de Hong Kong.
[e] Les lettres entre parenthèses représentent les composants d'une association en proportions fixes, les lettres sans parenthèse désignent des antituberculeux sous forme individuelle.
[f] La moitié des patients a aussi reçu de la lévofloxacine pendant la phase intensive.

Le centre collaborateur de l'Organisation mondiale de la Santé pour la chimiothérapie antituberculeuse de Prague a rapporté d'excellents résultats (efficacité de 99 à 100 %) dans le cadre d'une étude dont la caractéristique était la flexibilité de l'organisation du traitement (*25, 26*). Chaque patient pouvait choisir de recevoir le traitement à l'endroit qui lui convenait le mieux, à savoir un dispensaire des maladies respiratoires, le cabinet du médecin, le dispensaire de son entreprise, un centre de santé ou un hôpital situé sur son trajet pour se rendre au travail. Si nécessaire, il était aussi possible qu'un travailleur de proximité vienne le voir à domicile. La zone était en partie rurale et disposait de moyens de transports adéquats.

Tableau 33

Etudes portant sur des traitements intermittents de courte durée

Pays ou zone	*Année étudiée*	*Schéma*[a]	*Nombre de patients dont le taux de rechute a été évalué*	*Rechute au cours d'un suivi de 2 ans (%)*	*Numéro de référence*
Hong Kong[b]					
Afrique du Sud					
Hong Kong[b]					
Hong Kong[b]					
Madras,[c] *Inde*					
Iles Canaries[d]					
Madras,[c] *Inde*					
Haïti			*(Infectés par le VIH)*		
Chine			*(Non infectés par le VIH)*		

[a] H = isoniazide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, E = éthambutol, S = streptomycine. Le chiffre placé avant les lettres désigne le nombre de mois de traitement. Le chiffre en indice après les lettres représente le nombre de doses par semaine.
[b] Région administrative spéciale de Hong Kong.
[c] Actuellement Chennai.
[d] L'éthambutol n'a été administré qu'aux patients ayant des antécédents de défaillance.

Le succès de l'étude était dû pour une grande part à l'excellente coopération des patients, obtenue en adoptant les services de traitement à leurs besoins. Les schémas intermittents ont facilité cette adaptation. Bien que le traitement de la tuberculose dans l'ex-Tchécoslovaquie fut presque entièrement du ressort d'un réseau assez étendu de services hospitaliers et ambulatoires spécialisés dans la tuberculose, la participation de services de santé non spécialisés a joué un grand rôle. En outre, l'étude a montré comment les services généraux de santé pouvaient s'impliquer de plus en plus dans la prise en charge des malades tuberculeux et être en mesure d'assurer les responsabilités des services spécialisés.

Références

1. Canetti G, Grumbach F, Grosset J. Long-term, two-stage chemotherapy of advanced experimental murine tuberculosis with intermittent regimes during the second stage. *Tubercle*, 1963, 44:236–240.
2. Dickinson JM, Mitchison DA. *In vitro* studies on the choice of drugs for intermittent chemotherapy of tuberculosis. *Tubercle*, 1966, 47: 370–380.
3. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1976, 6:771–781.
4. Grumbach F et al. Late results of long-term intermittent chemotherapy of advanced, murine tuberculosis: limits of the murine model. *Tubercle*, 1967, 48:11–26.
5. A concurrent comparison of intermittent (twice-weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1964, 31:247–271.
6. A controlled comparison of a twice-weekly and three once-weekly regimens in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1970, 43:143–206.
7. Santha T et al. Treatment of pulmonary tuberculosis with short-course chemotherapy in South India – 5-year follow up. *Tubercle*, 1989, 70:229–234.
8. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 24 months. *Tubercle*, 1979, 60:201–210.
9. A controlled clinical trial of 3- and 5-month regimens in the treatment of sputumpositive pulmonary tuberculosis in South India. Tuberculosis Research Centre,Madras, and National Tuberculosis Institute, Bangalore. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 134:27–33.
10. Five-year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1988, 137:1339–1342.
11. Snider DE et al. Successful intermittent treatment of smear-positive pulmonary tuberculosis in six months. A comparison study in Poland. *American Review of Respiratory Disease*, 1982, 125:265–267.
12. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 143:707–712.
13. Snider DE et al. Supervised six-month treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using HRZ with or without streptomycin. *American Review of Respiratory Disease*, 1984, 130:1091–1094.
14. Perriëns J et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *New England Journal of Medicine*, 1995, 332: 779–784.
15. el-Sadr WM et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clinical Infectious Diseases*, 1998, 26:1148–1158.

16. Chaisson RE et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1996, 154:1034–1038.
17. Cohn DL et al. A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. A thrice-weekly, directly observed, and cost-effective regimen. *Annals of Internal Medicine*, 1990, 112:407–415.
18. Bechan S et al. Directly observed therapy for tuberculosis given twice weekly in the workplace in urban South Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:704–707.
19. Controlled trial of 4 three-times weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. Second report: the results up to 24 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Tubercle*, 1982, 63:89–98.
20. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Results at 30 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 143:700–706.
21. Balasubramanian R. Fully intermittent six month regimens for pulmonary tuberculosis in South India. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1991, 38:51–53.
22. Caminero JA et al. Evaluation of a directly observed six-month fully intermittent treatment regimen for tuberculosis in patients suspected of poor compliance. *Thorax*, 1996, 51:1130–1133.
23. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:40–45.
24. Cao JP et al. Two-year follow-up of directly-observed intermittent regimens for smearpositive pulmonary tuberculosis in China. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:360–364.
25. A comparative study of daily and twice-weekly continuation regimens of tuberculosis chemotherapy, including a comparison of two durations of sanatorium treatment. 1. First report: the results at 12 months. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, 45:573–593.
26. Polansky F, Vodrazkova A, Viznerova A. International cooperative tuberculosis chemotherapy studies in Czechoslovakia. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1974, 49:403–408.

28. Quelle est la posologie des antituberculeux dans les schémas thérapeutiques quotidiens et intermittents ?

H. Rieder[1]

Le Tableau 34 présente la posologie actuellement recommandée par l'OMS (*1*) pour les antituberculeux, en mg/kg de poids corporel. L'OMS (*2*) et l'UICT (*3*) ne préconisent pas l'usage de traitements intermittents bihebdomadaires, car l'oubli d'une dose rend le traitement insuffisant et augmente le risque de toxicité.

Dans la pratique cependant, il s'est révélé utile d'indiquer les posologies en fonction de plages de poids pour faciliter la détermination du nombre de comprimés à prescrire. Le poids des malades tuberculeux varie selon les pays, comme le montre la Figure 12. Les gammes de poids – représentées par les lignes verticales en pointillés –, telles que recommandées par l'UICT (*2*), peuvent devoir ainsi être adaptées selon les pays pour s'assurer que la plus forte proportion de patients possible reçoit une dose appropriée.

Il est aussi possible de préconiser une seule posologie convenant à la plupart des patients, comme dans le cadre du Programme indien révisé contre la tuberculose (*4*). Les enfants et les patients de très faible poids corporel bénéficient alors d'une posologie adaptée individuellement et ceux dont le poids corporel est élevé reçoivent des pilules supplémentaires. Cette façon de procéder permet d'utiliser des kits de traitement préemballés, ce qui facilite la gestion des médicaments.

Tableau 34

Posologie des antituberculeux en mg/kg de poids corporel[a]

Médicament	Posologie quotidienne, mg/kg (plage)		
	Traitement quotidien	Traitement trihebdomadaire	Traitement bihebdomadaire[b]
Isoniazide			
Rifampicine			
Pyrazinamide			
Streptomycine			
Ethambutol			
Thioacétazone		ND	ND

[a] Source : Références *1* et *2*.

[b] Non recommandé par l'OMS et l'UICT, car l'oubli d'une dose rend le traitement insuffisant et augmente le risque de toxicité.

Figure 12

Distribution des poids corporels parmi les malades frottis positifs au Kenya, au Népal et au Sénégal[a]

Femmes

Pourcentage

Poids corporel (kg)

Kenya

Népal

Sénégal

Hommes

Pourcentage

Poids corporel (kg)

[a] Source : Référence *3*.

Références

[1] Médecin. Division Tuberculose, Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires, Paris, France.

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 2nd ed. Geneva,World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/97.220).
2. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva,World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
3. Enarson DA et al. *Management of tuberculosis: a guide for low-income countries.* Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
4. *India 1997. Revised National Tuberculosis Control Programme. Technical Guidelines for Tuberculosis Control*. New Delhi, Central TB Division, Directorate General of Health Services.

29. Sur quels éléments les recommandations relatives à la posologie des antituberculeux reposent-elles ?

H. Rieder[1]

Chaque antituberculeux doit être présent à une concentration minimale qui inhibe la croissance de *Mycobacterium tuberculosis*. Cette concentration est appelée concentration minimale inhibitrice (CMI) du médicament et se détermine *in vitro* en testant plusieurs souches sauvages afin d'identifier la concentration pour laquelle la croissance de la plupart de ces souches est inhibée. Comme cette détermination s'effectue sur des systèmes *in vitro*, la technique utilisée influe sur les résultats. Ainsi, les valeurs de la CMI diffèrent-elles selon qu'elles ont été déterminées sur des milieux à base d'oeuf, de bouillon ou d'agar agar.

On détermine *in vivo* la plus forte dose ne donnant pas une trop grande fréquence de réactions toxiques. Si la concentration maximale que l'on peut atteindre dans le sérum sans provoquer de réaction toxique est inférieure à la CMI *in vitro*, il est impossible d'utiliser le médicament. Si cette concentration est bien supérieure à la CMI, la marge thérapeutique est large ; si elle n'est que légèrement supérieure à la CMI, la marge thérapeutique est étroite.

Troisième élément important – outre la CMI et la concentration maximale dans le sérum – la durée pendant laquelle la concentration sérique de l'antituberculeux reste supérieure à la CMI. Cette durée est déterminée par la demi-vie de ce médicament. La concentration sérique de chaque antituberculeux doit rester supérieure à la CMI pendant une certaine durée minimale pour exercer son effet sur *M. tuberculosis*. Cette durée minimale varie d'un antituberculeux à l'autre.

La concentration minimale bactéricide (CMB) est un paramètre encore plus important que la CMI

- concentration à laquelle les bacilles sont détruits par le médicament. La CMB est toujours supérieure à la CMI et le rapport CMB/CMI est différent selon les antituberculeux.

La dose maximale tolérable d'un antituberculeux et donc sa concentration maximale dans le sérum sont déterminées dans le cadre de la pratique clinique, l'effet thérapeutique réel du médicament étant déterminé par des essais cliniques contrôlés. La grande difficulté réside dans la détermination de la plus faible dose (afin de limiter la fréquence des réactions toxiques) produisant des concentrations sériques supérieures à la CMI (ou mieux à la CMB).

Par exemple, dans un essai mené en Afrique orientale, on a étudié la possibilité d'améliorer l'efficacité du schéma thérapeutique en augmentant la dose d'isoniazide associée à du thioacétazone de 300 à 450 mg (*1*). Cette augmentation n'a pas eu l'effet voulu. En outre, bien que cette étude n'ait pas constaté de différence dans la toxicité attribuable à l'isoniazide entre ces deux posologies, les données obtenues par ailleurs indiquent que la toxicité de l'isoniazide s'accroît avec la dose. On a déterminé que la dose quotidienne optimale d'isoniazide devait être de 300 mg. La posologie optimale pour la streptomycine a également été définie (*2*) : pour un traitement à long terme, une dose de 0,75 g s'est révélée aussi efficace qu'une dose de 1,0 g. La dose la plus faible s'est montrée tout aussi capable de prévenir l'émergence d'une résistance à l'isoniazide que d'assurer la conversion des frottis, mais avec une moindre fréquence de lésions vestibulaires. Ce type d'évaluation – à savoir trouver un équilibre entre toxicité et étendue de la plage thérapeutique – a été effectué pour tous les antituberculeux et constitue la base justificative des recommandations posologiques actuelles.

Un récapitulatif des relations entre CMI et concentration maximale dans le sérum pour les six antituberculeux essentiels montre que la plage thérapeutique est large pour l'isoniazide et la rifampicine et plus étroite pour les autres (Figure 13) (*3*-*8*).

Figure 13

Concentration minimale inhibitrice (CMI) et concentration maximale dans le sérum pour l'isoniazide (H), la rifampicine (R), le pyrazinamide (Z), l'éthambutol (E), la streptomycine (S) et le thioacétazone (T)[a]

Les cercles indiquent la concentration maximale dans le sérum *in vivo* et les lignes les plages de variation de la CMI, déterminées *in vitro* par différentes études.

Concentration (mg/l) (échelle logarithmique)

[a] Source : Références *3* à *8*.

[1] Médecin. Division Tuberculose, Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires, Paris, France.

Références

1. Isoniazid with thiacetazone (thioacetazone) in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa. Fourth investigation: the effect of increasing the dosage of isoniazid. *Tubercle*, 1966, 47:315–339.
2. Johnston RN et al. Prolonged streptomycin and isoniazid for pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal*, 1964, 1:1679–1683.
3. Peloquin CA et al. Pharmacokinetics of isoniazid under fasting conditions, with food, and with antacids. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:703–710.
4. Acocella G. Clinical pharmacokinetics of rifampicin. *Clinical Pharmacokinetics*, 1978, 3:108–127.
5. Pähkla R et al. Comparative bioavailability of three different preparations of rifampicin. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 1999, 24:219–225.
6. Davidson PT, Hanh LQ. Antituberculosis drugs. *Clinics in Chest Medicine*, 1986, 7:425–438.
7. Grosset J, Benhassine M. La thiacétazone (TB1): données expérimentales et cliniques récentes. [Thiacetazone (Tb-1): recent experimental and clinical data.] *Advances in Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 1970, 17:107–153.
8. Zierski M. Pharmacology, toxicology and clinical use of pyrazinamide. *Praxis und Klinik der Pneumologie*, 1981, 35:1075–1105.

30. Quelle est la durée optimale du traitement ?[1]

T. Santha[2]

Les schémas thérapeutiques de courte durée permettent d'obtenir la conversion des frottis et des cultures en l'espace de 2 à 3 mois chez la plupart des malades. De nombreux schémas aboutissent à une réponse favorable, définie par la négativité des cultures à la fin du traitement, dans 97 à 100 % des cas. La difficulté néanmoins est d'identifier les schémas thérapeutiques qui, dans la pratique, donnent de faibles taux de rechute (<5 %).

Tuberculose pulmonaire à frottis positifs

Plusieurs études ont montré qu'un schéma thérapeutique d'une durée de 6 mois, comprenant de la rifampicine sur toute sa durée et du pyrazinamide pendant la phase intensive, était hautement efficace pour traiter les tuberculoses pulmonaires à frottis positifs (Tableau 35).

Ces schémas sont efficaces à près de 100 % en fin de traitement chez les patients porteurs de bacilles initialement sensibles, le taux de rechute sur une période de suivi de 2 ans étant de 0 à 7 %.

Des études menées en Afrique orientale ont montré que, si l'on administrait la rifampicine uniquement pendant la phase initiale, le schéma thérapeutique devait être administré pendant 8 mois (Tableau 36) : les schémas de 6 mois avec une phase d'entretien sans rifampicine donnent un taux de rechute de 7 à 18 %, tandis que les schémas sur 8 mois aboutissent à un taux de rechute de 0 à 7 %. Un taux de rechute similaire (5 %) a été rapporté avec la prise quotidienne de l'association isoniazide-éthambutol pendant 6 mois, en tant que phase d'entretien (*12*).

Dans les premières études, les antituberculeux ont été administrés quotidiennement sur toute la durée du traitement ou tout au moins pendant la phase initiale intensive. Les études menées au Centre de recherche sur la tuberculose, à Madras (maintenant Chennai), et à Hong Kong (actuellement Zone administrative spéciale de Hong Kong) (*3*), ont montré que les schémas totalement intermittents étaient également efficaces, avec un taux d'efficacité en fin de traitement proche de 100 % et un taux de rechute ultérieure de 2 à 7 %, et que les réactions indésirables étaient notablement moindres (Tableau 37).

Comme l'indiquent les études résumées dans ce document, le traitement des tuberculoses à frottis positifs nouvellement diagnostiquées doit être quotidien ou intermittent et durer de 6 à 8 mois ; 8 mois de traitement sont nécessaires si on n'utilise pas de rifampicine dans la phase d'entretien (*5*). La phase intensive doit durer au moins 2 mois.

Tableau 35

Durée des traitements de la tuberculose pulmonaire à frottis positifs utilisant de la rifampicine dans la phase d'entretien

Pays ou zone	Année étudiée	Schéma thérapeutique[a]	Durée du traitement (mois)	Nombre de patients évalués	Taux de rechute en l'espace de 2 ans (%)	Référence
Afrique						
Hong Kong[b]						
Singapour						

[a] H = isoniazide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, S = streptomycine. Le chiffre placé avant les lettres désigne le nombre de mois de traitement. Le chiffre en indice après les lettres représente le nombre de doses par semaine.

[b] Actuellement Région administrative spéciale de Hong Kong.

Tableau 36

Durée du traitement des tuberculoses pulmonaires à frottis positifs lorsqu'on n'utilise pas de rifampicine dans la phase d'entretien[a]

Pays ou zone	Année étudiée	Schéma thérapeutique[b]	Durée du traitement (mois)	Nombre de patients évalués	Taux de rechute en l'espace de	Référence

[1] D'après le chapitre correspondant de la précédente édition par K. Toman.

[2] Directeur adjoint, Centre de recherche sur la tuberculose, Chennai, Inde.

					2 ans (%)	
Afrique						
Madras,[c] Inde						

[a] Source : Référence *12*.
[b] H = isoniazide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, S = streptomycine. Le chiffre placé avant les lettres désigne le nombre de mois de traitement.
[c] Actuellement Chennai.

Tuberculose pulmonaire à frottis négatifs

La durée optimale du traitement des patients frottis négatifs a fait l'objet d'une étude à Hong Kong. Des patients ayant donné cinq examens de frottis négatifs pour les bacilles acidorésistants et des radiographies évocatrices de la tuberculose ont été traités pendant 2 ou 4 mois avec le schéma thérapeutique HRZS (Tableau 38). Les taux de rechute étaient plus élevés pour 2 à 3 mois de traitement et l'étude a conclu qu'il fallait traiter les patients frottis négatifs pendant 4 mois au moins. Cependant, pour des raisons de cohérence et pour conserver une marge de sécurité, l'OMS recommande des schémas thérapeutiques de 6 mois pour les cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatifs.

Tableau 37

Chimiothérapie intermittente de courte durée[a]

Pays ou région	Année étudiée	Schéma thérapeutique[b]	Durée du traitement (mois)	Nombre de patients évalués	Taux de rechute après 2 ans (%)	Référence
Hong Kong[c]						
Madras,[d] Inde						

[a] Source : Référence *3*.
[b] H = isoniazide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, S = streptomycine. Le chiffre figurant avant les lettres désigne le nombre de mois de traitement et le chiffre en indice après les lettres indique le nombre de doses par semaine.
[c] Maintenant Zone administrative spéciale de Hong Kong.
[d] Maintenant Chennai.

Tableau 38

Durée du traitement des tuberculoses à frottis négatifs au départ à Hong Kong[a,b]

Année étudiée	Statut microbiologique initial des cultures	Schéma thérapeutique[c]	Durée du traitement (mois)	Nombre de patients évalués	Taux de rechute après 2 ans (%)	Référence
	Négatif					

	Positif					
	Négatif					
	Positif					

[a] Source : références 18 à 20.
[b] Maintenant Zone administrative spéciale de Hong Kong.
[c] H = isoniazide, P = protionamide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, S = streptomycine. Le chiffre figurant avant les lettres désigne le nombre de mois de traitement et le chiffre en indice après les lettres indique le nombre de doses par semaine.

Résultats lorsqu'on réduit encore la durée du traitement

Deux groupes de chercheurs en France et en Inde, à la recherche d'un traitement plus court pour la tuberculose pulmonaire, ont testé des schémas thérapeutiques quotidiens d'une durée de 3 mois (90 doses de HRZS) (Tableau 39). Un schéma de type HRZS, administré quotidiennement pendant 3 mois en Inde, a permis d'obtenir une conversion à près de 100 % des cultures au bout de 3 mois, mais 20 % des patients ont ensuite présenté une rechute bactériologiquement confirmée (*23*). En administrant moins de doses sur une durée plus longue – soit trois fois par semaine pendant 2 mois (27 doses), puis deux fois par semaine pendant 4 mois (36 doses), ce qui fait un total de 63 doses sur 6 mois – les taux de rechute passaient à 4-6 %. Ainsi, c'est la période sur laquelle les médicaments sont administrés qui importe, plus que le nombre de doses (*15, 16*).

De même, des schémas thérapeutiques sur 4 mois étudiés à Singapour donnaient aussi des taux de rechute élevés (8-16 %) (*7-9*). Deux schémas sur 5 mois (2HRZS/3HZS et 3HRZS/2$H_2Z_2S_2$), testés à Madras, se sont révélés efficaces et ont donné de faibles taux de rechute (4-5 %). Néanmoins, c'est la seule étude à avoir étudié des schémas thérapeutiques sur 5 mois et elle n'a enregistré des résultats acceptables que pour les traitements ayant utilisé de la streptomycine sur l'ensemble des 5 mois.

Ainsi, on ne dispose actuellement d'aucun schéma pratique de moins de 6 mois donnant des résultats acceptables sur les tuberculoses pulmonaires à frottis positifs.

Tableau 39

Raccourcissement de la durée du traitement des tuberculoses pulmonaires à frottis positifs

Pays ou zone	Année étudiée	Schéma thérapeutique[a]	Durée du traitement (mois)	Nombre de patients évalués	Taux de rechute après 2 ans (%)	Référence
Singapour						
Afrique						
Madras,[b] Inde						

[a] H = isoniazide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, S = streptomycine. Le chiffre placé avant les lettres désigne le nombre de mois de traitement, celui en indice après les lettres indique le nombre de doses par semaine.
[b] Actuellement Chennai.

Quelle est la durée optimale d'un schéma thérapeutique standard ne comprenant pas de rifampicine ?

Il existe des situations dans lesquelles la rifampicine n'est pas disponible ou dans lesquelles ce médicament ne peut pas être administré au patient avec du pyrazinamide. Avant que ces antituberculeux ne soient sur le marché, les malades étaient traités sur des durées prolongées. Pour ceux frottis positifs au départ, pratiquement tous les schémas efficaces parviennent à la quiescence bactériologique dans les 6 mois suivant

le début du traitement. Toutefois, une rechute intervient chez environ un quart des patients traités par la streptomycine, l'isoniazide et le thioacétazone quotidiennement pendant 6 mois (Tableau 40).

Par ailleurs, il existe des preuves convaincantes du faible bénéfice supplémentaire, si tant qu'il en y ait un, en termes de succès thérapeutique ou de prévention des rechutes, de la prolongation d'un bon traitement au-delà de 18 mois (*6*).

,Dans des études menées en Afrique orientale, l'adjonction, pendant la période initiale, de streptomycine au schéma thérapeutique de base, consistant en l'administration quotidienne pendant 8 semaines de thioacétazone et d'isoniazide, a abouti à un taux de succès de 96 %, l'émergence d'une résistance étant rare parmi les patients victimes d'un échec thérapeutique. Deux semaines de traitement initial intensif donnaient un taux d'échec de 10 %, tous les cas d'échec impliquant des bacilles résistants à l'isoniazide. La réponse bactériologique des patients ayant reçu un supplément de streptomycine initial pendant 4 semaines n'était que légèrement moins favorable (2 %), par comparaison avec celle des patients ayant pris ce supplément pendant 8 semaines (Tableau 41).

Les chercheurs ont conclu qu'il était souhaitable de compléter le schéma quotidien thioacétazone-isoniazide par de la streptomycine, de préférence pendant les 8 premières semaines de traitement ; en cas d'impossibilité, il faudrait viser l'administration de la streptomycine pendant les 4 premières semaines.

D'autres études, réalisées à Madras et à Singapour, ont montré qu'ajouter 2 semaines de phase initiale intensive n'apportait aucun bénéfice supplémentaire aux résultats globaux des schémas thérapeutiques (*31, 32*). Une étude menée en Tchécoslovaquie (*33*) a étudié le rôle de trois antituberculeux dans la phase intensive d'un schéma thérapeutique totalement intermittent et a trouvé qu'il n'y avait pas d'avantage à étendre cette phase à 13 semaines (taux de succès : 98 et 99 %, respectivement). Ainsi, la durée optimale de la phase intensive d'un traitement de longue durée classique est de 8 semaines.

Tableau 40

Durée d'un traitement sans rifampicine

Pays ou zone	Année étudiée	Schéma thérapeutique[a]	Durée du traitement (mois)	Nombre de patients évalués	Taux de rechute après 2 ans (%)	Référence
Afrique orientale						
Madras,[b] Inde						

[a] H = isoniazide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, S = streptomycine. Le chiffre placé avant les lettres désigne le nombre de mois de traitement et le chiffre en indice après les lettres le nombre de doses par semaine.
[b] Actuellement Chennai.

Tableau 41

Réponse à un traitement quotidien par l'association streptomycine/isoniazide/thioacétazone (STH) pendant 2, 4 ou 8 semaines, puis par l'association isoniazide/thioacétazone en tant que phase d'entretien : évaluation au bout d'un an[a]

Pays ou zone	Durée de la phase initiale (STH)	Nombre de patients traités	Pourcentage de réponses bactériologiques favorables chez les patients	Résistance à l'isoniazide	Référence
Afrique orientale					

[a] Source : Référence *1*.
[b] Thioacétazone, plus isoniazide, sans adjonction initiale de streptomycine.

Références

1. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Third report. East African–British Medical Research Councils. *Lancet*, 1974, 2:237–240.
2. Controlled clinical trial of four 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Second report. Second East African/British Medical Research Council Study. *American Review of Respiratory Disease*, 1976, 114:471–475.
3. Controlled clinical trial of 4 short-course regimens of chemotherapy (three 6-month and one 8-month) for pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 1983, 64:153–166.
4. Controlled clinical trial of 4 short-course regimens of chemotherapy (three 6-month and one 8-month) for pulmonary tuberculosis: final report. East and Central African/British Medical Research Council Fifth Collaborative Study. *Tubercle*, 1986, 67:5–15.
5. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. First report. *American Review of Respiratory Disease*, 1978, 118:219–228.
6. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 24 months. *Tubercle*, 1979, 60:201–210.
7. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1979, 119:579–585.
8. Long-term follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 133:779–783.
9. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 30 months. *Tubercle*, 1981, 62:95–102.
10. Five-year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1988, 137:1147–1150.
11. Clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1985, 132:374–378.
12. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputumpositive pulmonary tuberculosis. Tuberculosis Research Centre. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:509–517.
13. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis: first report. Third East African/British Medical Research Councils study. *American Review of Respiratory Disease*, 1978, 118:39–48.

14. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. Third East African/British Medical Research Council Study. *Tubercle*, 1980, 61:59–69.
15. Balasubramanian R. Fully intermittent 6 months regimen for pulmonary tuberculosis in South India. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1991, 38:51–53.
16. Tuberculosis Research Centre. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:40–45.
17. Sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis: controlled trial of 3-month and 2-month regimens of chemotherapy. *Lancet*, 1979, 1:1361–1364.
18. A controlled trial of a 2-month, 3-month, and 12-month regimens of chemotherapy for sputum smear-negative pulmonary tuberculosis: the results at 30 months. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1981,
124:138–142.
19. A controlled trial of 2-month, 3-month, and 12-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Results at 60 months. *American Review of Respiratory Disease*, 1984, 130:23–28.
20. A controlled trial of 3-month, 4-month, and 6-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Results at 5 years. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre,Madras/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1989, 139:871–876.
21. Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. First report of 4th study. East African and British Medical Research Councils. *Lancet*, 1978, 2:334–338.
22. Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. Second report of the 4th study. East African/British Medical Research Councils Study. *American Review of Respiratory Disease*, 1981, 123:165–170.
23. A controlled clinical trial of 3- and 5-month regimens in the treatment of sputumpositive pulmonary tuberculosis in South India. Tuberculosis Research Centre,Madras, and National Tuberculosis Institute, Bangalore. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 134:27–33.
24. Balasubramanian R et al. Five year results of a 3-month and two 5-month regimens for the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. *Tubercle*, 1990, 71:253–258.
25. Study of chemotherapy regimens of 5 and 7 months' duration and the role of corticosteroids in the treatment of sputum-positive patients with pulmonary tuberculosis in South India. *Tubercle*, 1983, 64:73–91.
26. Santha T et al. Treatment of pulmonary tuberculosis with short course chemotherapy in South India – 5-year follow up. *Tubercle*, 1989, 70:229–234.
27. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Third report. East African-British Medical Research Councils. *Lancet*, 1974, 2:237–240.
28. Results at 5 years of a controlled comparison of a 6-month and a standard 18-month regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1977, 116:3–8.
29. Tripathy SP. Relapse in tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1981, 28:45–57.
30. Isoniazid with thiacetazone (thioacetazone) in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa–fifth investigation. A co-operative study in East African hospitals, clinics and laboratories with the collaboration of the East African and British Medical Research Councils. *Tubercle*, 1970, 51:123–151.
31. Controlled comparison of oral twice-weekly and oral daily isoniazid plus PAS in newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal*, 1973, 2:7–11.
32. Lee SK. A Singapore study of intermittent regimens plus isoniazid for pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1976, 51:109–113.
33. Polansky F, Vodrazkova A, Viznerova A. International cooperative tuberculosis chemotherapy studies in Czechoslovakia. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1974, 49:403–408.

31. Quelles sont les réactions indésirables les plus courantes aux antituberculeux de première intention et quelle procédure faut-il suivre pour la réintroduction de ces médicaments ?

A. Harries[1]

Isoniazide (*1-3*)

Effets secondaires

- Eruption cutanée
- Somnolence et léthargie
- Neuropathie périphérique (paresthésie, engourdissement et douleurs dans les membres)
- Hépatite.

Effets secondaires rares

- Convulsions, pellagre, arthralgie, réactions lupoïdes.

Prise en charge

- Des réactions cutanées : voir plus loin
- De la léthargie : rassurer le malade
- De la neuropathie périphérique : il est possible de prévenir cette réaction en donnant de la vitamine B6 (pyridoxine), à raison de 10 mg par jour, ou un complexe de vitamines B. Dans le cas d'une neuropathie périphérique établie, il faut administrer de la pyridoxine à dose plus forte (entre 50 et 75 mg par jour)
- De l'hépatite : voir plus loin.

Rifampicine

Effets secondaires

- Réactions gastro-intestinales (douleurs abdominales, nausées, vomissements)
- Hépatite
- Réactions cutanées généralisées
- Purpura thrombocytopénique
- En cas de posologie intermittente, syndrome grippal.

Effets secondaires rares

- Ostéomalacie, colite pseudomembraneuse, crise pseudo-adrénalique, insuffisance rénale aiguë, état de choc, anémie hémolytique.

La rifampicine peut provoquer des symptômes gastro-intestinaux tels qu'anorexie, nausées, douleurs abdominales et vomissements. Ces symptômes apparaissent immédiatement après l'administration et peuvent durer plusieurs heures. Le syndrome grippal, en revanche, se manifeste par de la fièvre, des frissons, une sensation de mal-être, des céphalées et des douleurs osseuses.

La rifampicine est un inducteur enzymatique puissant et peut donc réduire la concentration dans le sérum d'autres médicaments que le patient prend. Cette considération est particulièrement importante pour les

[1] Conseiller technique, Programme national de lutte antituberculeuse du Malawi, Lilongwe, Malawi.

femmes sous contraceptif oral. Il convient d'avertir les patients que la rifampicine colore toutes les sécrétions corporelles (urine, larmes, sperme et sueur) en rouge ou en orange.

Prise en charge

- Des réactions gastro-intestinales : il convient de rassurer le malade. Si l'intolérance gastro-intestinale est suffisamment grave pour risquer d'interrompre le traitement, suspendre la rifampicine sur 3 ou 4 doses, administrer un traitement symptomatique (par exemple de la métoclopramide pour contrer les vomissements) ou, en dernier recours, faire prendre la rifampicine avec de petites quantités d'aliments peut permettre de poursuivre le traitement par ce médicament chez la plupart des malades (*1*). Bien que l'ingestion concomitante d'aliments réduise légèrement l'absorption de la rifampicine, cette mesure est de loin préférable à l'arrêt complet de ce médicament.

- De l'hépatite et des réactions cutanées : voir plus loin.

- Des effets secondaires comme le purpura thrombocytopénique, l'état de choc, l'insuffisance rénale aiguë ou l'anémie hémolytique : supprimer immédiatement le médicament, qui ne devra jamais être réutilisé.

- Du syndrome grippal : passer du traitement intermittent par la rifampicine au traitement quotidien par ce médicament peut stopper la réaction.

Pyrazinamide

Effets secondaires

- Arthralgie

- Hépatite.

Effets secondaires rares

- Réactions gastro-intestinales et cutanées, anémie sidéroblastique.

Le pyrazinamide peut provoquer une arthralgie en inhibant l'excrétion rénale tubulaire de l'acide urique et les concentrations élevées d'acide urique peuvent conduire à la goutte. Une hépatotoxicité sévère a été observée lors de l'utilisation de schémas thérapeutiques comprenant de la rifampicine et du pyrazinamide pour traiter une infection tuberculeuse latente.

Prise en charge

- D'une réaction touchant les articulations, un simple traitement par des analgésiques réduit généralement beaucoup l'expression des symptômes. On peut utiliser de l'indométhacine pour les affections articulaires plus graves. Si une goutte franche se déclare, un traitement par la colchicine est nécessaire. L'arthralgie est nettement moins courante avec un traitement trihebdomadaire. Il faut s'attendre à une élévation asymptomatique de la concentration sérique d'acide urique, sans qu'il soit nécessaire de remplacer un médicament par un autre ou d'administrer d'autres produits.

- De l'hépatite : voir plus loin.

Ethambutol

Effets secondaires

- Le principal effet secondaire est la névrite rétrobulbaire.

Effets secondaires rares

- Réactions cutanées généralisées, arthralgie, neuropathie périphérique, et – très rarement – hépatite.

Note : l'éthambutol peut entraîner une dégradation de la vision (cécité rouge-vert), une vision floue et une baisse de l'acuité visuelle. Cependant, sa toxicité est dose-dépendante et se manifeste rarement lorsque le patient reçoit 15 mg/kg quotidiennement ou 25 mg/kg trois fois par semaine de ce médicament.

Prise en charge

- Il relève des bonnes pratiques d'effectuer un examen sommaire de l'acuité visuelle avant de débuter le traitement par l'éthambutol. Tous les patients doivent être avertis de la nécessité de subir un examen ophtalmologique si des symptômes visuels apparaissent. La vision retourne habituellement à la normale en l'espace de quelques semaines lorsqu'on arrête le médicament. Certains programmes réalisent chaque mois des tests pour rechercher la cécité vert-rouge (tests Ishihara par exemple), bien que leur utilité n'ait pas été démontrée.

Streptomycine

Effets secondaires mineurs

- Douleur, éruption cutanée, induration au point d'injection

- Engourdissement autour de la bouche et picotements immédiatement après l'injection.

Effets secondaires majeurs

- Hypersensibilité cutanée

- Lésions des nerfs vestibulaire et auditif du malade et, s'il s'agit d'une femme enceinte, du foetus

- Lésion rénale.

Prise en charge

- Des effets secondaires mineurs : il est possible de rassurer le patient

- De l'hypersensibilité cutanée : voir plus loin

- Des lésions vestibulaires, auditives ou rénales : le risque augmente avec la dose et l'âge. La dose ne doit pas dépasser 15-20 mg/kg et doit être diminuée chez les patients de 45 ans et plus. Les lésions du système vestibulaire et auditif surviennent habituellement au cours des 2 premiers mois et se manifestent par des bourdonnements d'oreille, des vertiges, une ataxie et/ou une surdité. Cette atteinte est réversible si l'on réduit la posologie ou si l'on arrête le médicament. Les posologies intermittentes (trois fois par semaine par exemple) ont une moindre probabilité de provoquer des effets toxiques graves.

Thioacétazone

Effets indésirables courants

- Eruption cutanée, touchant parfois les muqueuses.

Effets secondaires rares

- Insuffisance hépatique aiguë, agranulocytose. La dermatite exfoliative, qui peut être fatale, est plus courante chez les individus infectés par le VIH.

Prise en charge

- Si une éruption cutanée ou un autre signe d'hypersensibilité apparaît, la totalité du traitement doit être retirée et le thioacétazone ne doit pas être réutilisé. Il peut être remplacé par l'éthambutol après disparition des symptômes. Ce dernier médicament ayant des effets toxiques beaucoup plus fréquents chez les personnes infectées par le VIH, il ne doit pas être employé chez les patients suspectés d'une infection par ce virus ou dans des zones de forte prévalence du VIH (voir « Quels sont les mérites du

thioacétazone en complément de l'isoniazide et quelle est l'efficacité du schéma thérapeutique isoniazide + thioacétazone ? », page). Pour la prise en charge de la sensibilisation cutanée, voir plus loin.

Réactions cutanées et réactions d'hypersensibilité généralisée aux antituberculeux

Réactions cutanées

Démangeaisons sans éruption cutanée ou avec une éruption bénigne

Si le patient (ne recevant pas du thioacétazone, voir plus haut) se plaint de démangeaisons sans éruption cutanée ou avec une éruption bénigne, on peut tenter sur lui un traitement symptomatique par des antihistaminiques et poursuivre le traitement antituberculeux. Il devra cependant être surveillé par la suite à chaque fois qu'il prend une dose d'antituberculeux.

Démangeaisons avec éruption cutanée modérée/sévère

Si une éruption cutanée modérée ou sévère apparaît, l'ensemble du traitement doit être arrêté.

Prise en charge d'une éruption cutanée sévère

Si l'éruption est sévère ou si on constate une atteinte des muqueuses, une hypotension ou une maladie grave, il convient de mettre en place un traitement à base de corticoïdes. De la prednisolone, à raison de 40 à 60 mg par voie orale, doit être administrée quotidiennement jusqu'à ce qu'il y ait une réponse. Le traitement antituberculeux doit être suspendu jusqu'à ce que la réaction soit complètement résorbée.

Réintroduction des antituberculeux

Une fois la réaction résorbée, on réintroduira les antituberculeux selon le calendrier suivant :

Jour	***Médicament, dose***
1	*Isoniazide, 50 mg*
2	*Isoniazide, 300 mg*
3	*Rifampicine-isoniazide (RH) (demi-comprimé)*
4	*Rifampicine-isoniazide (RH) (un comprimé)*
5	*Rifampicine-isoniazide (RH) (dose complète)*
6	*Schéma thérapeutique du 5e jour + pyrazinamide (un demi-comprimé)*
7	*Schéma thérapeutique du 5e jour + pyrazinamide (un comprimé)*
8	*Schéma thérapeutique du 5e jour + pyrazinamide (dose complète)*
9	*Schéma thérapeutique du 8e jour + éthambutol (un demi-comprimé)*
10	*Schéma thérapeutique du 8e jour + éthambutol (un comprimé)*
11	*Schéma thérapeutique du 8e jour + éthambutol (dose complète)*
12	*Doses complètes de rifampicine/isoniazide, de pyrazinamide et d'éthambutol*

L'isoniazide et la rifampicine sont moins susceptibles de provoquer une réaction et doivent donc être réintroduits en premier. Les médicaments figurant au bas du tableau ont une plus forte probabilité de déclencher une réaction. Si la réaction cutanée initiale est sévère, il faut administrer des doses de provocation plus faibles. Si l'on redémarre chez le patient un schéma thérapeutique antituberculeux approprié (par exemple isoniazide, rifampicine et pyrazinamide), il n'est pas conseillé de tenter une nouvelle provocation avec le médicament en cause (par exemple la streptomycine).

Hépatite pharmaco-induite

Signes indiquant la nécessité de stopper les antituberculeux

Des augmentations asymptomatiques transitoires des taux de transaminases hépatiques dans le sérum se produisent pendant les premières semaines de traitement. Il n'est pas nécessaire d'interrompre ou de modifier le traitement, à moins que le patient ne présente une anorexie, des malaises, des vomissements ou un ictère cliniquement manifeste. Parmi les signes cliniques préoccupants figurent les vomissements prolongés, les

changements d'humeur et les preuves de saignement, tous ces signes laissant prévoir une insuffisance hépatique imminente et exigeant l'arrêt immédiat des antituberculeux.

Prise en charge de l'ictère et autres signes graves

Si un ictère ou tout autre signe clinique évocateur d'une insuffisance hépatique aiguë se développe, il faut arrêter immédiatement tous les antituberculeux jusqu'à ce que l'ictère ou les autres symptômes hépatiques soient résolus et que les enzymes hépatiques soient revenues à leur niveau de base. En cas d'impossibilité de doser les enzymes hépatiques, il est conseillé d'attendre 2 semaines après la disparition de l'ictère avant de redémarrer un traitement antituberculeux. Il faut également rechercher les autres causes possibles d'hépatite.

Réintroduction des antituberculeux

Une fois l'hépatite résolue, il est possible de réintroduire le même schéma thérapeutique, soit graduellement, soit d'un seul coup. Cependant, si l'hépatite a menacé le pronostic vital et si elle n'est pas d'origine virale, il est probablement plus sûr de faire appel au schéma streptomycine/isoniazide/éthambutol.

Démarche symptomatique pour la prise en charge des réactions médicamenteuses

Effets secondaires mineurs ne nécessitant pas l'arrêt du traitement

Symptômes	Médicament	Prise en charge
Douleurs abdominales, nausées Brûlures au niveau des pieds	Liées à la rifampicine Liées à l'isoniazide neuropathie périphérique	Rassurer le patient Poursuivre l'isoniazide et administrer de la pyridoxine, à raison de 50 à 75 mg par jour ; des doses importantes de ce médicament peuvent interférer avec l'action de l'isoniazide
Somnolence Troubles gastro-intestinaux	Liée à l'isoniazide Tout médicament par voie orale	Rassurer le patient; administrer les antituberculeux avec une moindre quantité d'eau ; répartir l'administration des antituberculeux sur une période plus longue (par exemple 20 minutes) ; faire prendre les antituberculeux avec un peu de nourriture ; si toutes ces mesures échouent, donner, en cas de besoin, un antiémétique
Douleurs articulaires	Liées au pyrazinamide	Poursuivre le pyrazinamide ; donner de l'aspirine ou un anti-inflammatoire non stéroïdien ; administrer, si possible, un traitement intermittent sous observation directe
Urines colorées en rouge Femmes sous rifampicine	Phénomène lié à la rifampicine La rifampicine peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux	Rassurer le patient Prescrire une autre méthode de contraception

Effets secondaires majeurs exigeant l'arrêt du traitement

Symptômes	Médicament	Prise en charge
Perte d'audition	Liée à la streptomycine	Auroscopie pour éliminer la possibilité d'un bouchon de cérumen En l'absence d'autre explication, **arrêter** la streptomycine ; utiliser à la place de l'éthambutol
Vertiges	S'il s'agit de vertiges et d'un nystagmus véritables, ils sont liés à la streptomycine	**Arrêter** la streptomycine. En présence de vertiges seulement et non d'un nystagmus, tenter une réduction de la dose pendant une

		semaine ; en l'absence d'amélioration, stopper la streptomycine et utiliser à la place de l'éthambutol
Réactions généralisées, et notamment état de choc ou purpura	Peuvent être dues à la rifampicine, au pyrazinamide et/ou à la streptomycine	**Arrêter** tous les antituberculeux ; utiliser une autre association médicamenteuse
Ictère	Peut être dû à une hépatite pharmaco-induite	**Arrêter** tous les antituberculeux jusqu'à ce que l'ictère soit résolu et que les enzymes hépatiques soient revenus à leur niveau de base (voir texte)
Eruption cutanée modérée à sévère	Liée aux antituberculeux	**Arrêter** les antituberculeux (voir texte)
Baisse de vision	Liée à l'éthambutol	Examiner la vue ; **arrêter** l'éthambutol
Vomissements/confusion	Suspecter une hépatite pharmaco-induite	Pratiquer d'urgence un dosage des enzymes hépatiques. Si cette analyse n'est pas disponible, **arrêter** les antituberculeux et placer le patient en observation

Références

1. Girling DJ. Adverse effects of tuberculosis drugs. *Drugs*, 1982, 23:56–74.
2. Harries AD,Maher D. *TB/HIV: a clinical manual.* Geneva,World Health Organization, 1996 (document WHO/TB/96.200).
3. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva,World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2002.313).

32. Quels sont les mérites du thioacétazone en association avec l'isoniazide et quelle est l'efficacité du schéma thérapeutique isoniazide + thioacétazone ?[1]

H. Rieder[2]

Le thioacétazone est l'un des plus anciens antituberculeux connus. Lorsqu'on a commencé à l'utiliser, à la fin des années 1940, on disposait de preuves solides de son efficacité, mais les doses relativement élevées employées à cette époque faisaient qu'on observait fréquemment des effets secondaires et des réactions toxiques. Ainsi, quand l'isoniazide fit son apparition quelques années plus tard, le thioacétazone fut vite oublié.

Au début des années 1960, on a relancé des recherches sur le thioacétazone en tant que composant d'une association avec l'isoniazide. L'objectif était de trouver une alternative à l'acide *p*-aminosalicylique (PAS), qui préviendrait tout autant que ce médicament le développement d'une résistance à l'isoniazide et occuperait moins de volume (et serait aussi cher). De nombreuses études pilotes ont été menées pour déterminer les doses optimales de ces deux médicaments. Elles ont débouché sur la mise en place d'un schéma thérapeutique comprenant 150 mg de thioacétazone et 300 mg d'isoniazide, sous forme de dose unique quotidienne, qui s'est révélé aussi efficace que l'association PAS/isoniazide.

Association thioacétazone/isoniazide complétée pendant la phase initiale par de la streptomycine

Plusieurs essais ont étudié l'impact d'une phase initiale combinant trois médicaments sur les résultats du schéma thérapeutique thioacétazone/isoniazide. On a effectivement constaté qu'un complément initial de streptomycine améliorait ces résultats, l'amélioration n'étant plus perceptible après 4 à 8 semaines de streptomycine.

Dans de nombreux pays à faible revenu, on fait largement appel à des schémas thérapeutiques comprenant du thioacétazone, qui comportent les avantages suivants :

- Ils sont pratiques pour les malades car ceux-ci ne doivent prendre qu'un comprimé par jour.
- Ce sont les schémas thérapeutiques efficaces les moins onéreux.
- Les comprimés ont une longue durée de vie. Le thioacétazone est stable même sous les climats tropicaux.

Efficacité de l'association thioacétazone/isoniazide dans la pratique courante

Les résultats obtenus dans le cadre d'un essai au Kenya ont été comparés à ceux d'un groupe de malades traités par un service antituberculeux classique (*1*), comparaison qui a fourni des informations intéressantes. Les deux groupes ont reçu le même schéma thérapeutique, à savoir trois antituberculeux (300 mg d'isoniazide, 150 mg de thioacétazone et 1 g de streptomycine) quotidiennement pendant 2 mois, puis deux antituberculeux (150 mg de thiocétazone + 300 mg d'isoniazide, sous forme d'un comprimé unique) chaque jour pendant 10 mois. La quiescence bactériologique a été obtenue au bout de 12 mois chez 96 % des malades de l'étude kényane et chez seulement 76 % des malades sous traitement classique (*1*). L'analyse des dossiers a clairement montré que les résultats dépendaient de la régularité et de la durée du traitement après la phase initiale intensive. Les malades ayant pris leur traitement irrégulièrement ou l'ayant arrêté trop tôt ont obtenu des résultats médiocres, alors que ceux qui avaient pris leur traitement régulièrement et sur l'année entière sont parvenus à une issue thérapeutique satisfaisante. Les performances étaient beaucoup plus irrégulières dans le groupe ayant reçu un traitement classique que dans le groupe d'essai. Des irrégularités dans la prise du traitement d'entretien peuvent réduire à néant les bénéfices de la phase initiale intensive. En l'absence d'une grande régularité dans la prise du traitement, même les schémas thérapeutiques de première intention donnent des résultats insuffisants.

Prise de l'association thioacétazone/isoniazide en tant que phase d'entretien après une phase intensive comprenant de la rifampicine

Un schéma thérapeutique consistant en l'administration sur 2 mois d'isoniazide, de rifampicine, de pyrazinamide et de streptomycine, suivie de l'administration sur 6 mois de thioacétazone et d'isoniazide

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition précédente par K. Toman.

[2] Médecin, Division Tuberculose, Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires, Paris, France.

(2HRZS/6HT) a été étudié en Afrique orientale (*2*). Les résultats de cette étude sont résumés dans le Tableau 42.

Ce traitement est devenu le principal schéma thérapeutique appliqué aux malades frottis positifs sans antécédent de traitement par de nombreux programmes nationaux de lutte antituberculeuse ayant des ressources limitées. Ses avantages sont les suivants :

- C'est le schéma thérapeutique de courte durée le moins onéreux, avec néanmoins une grande efficacité chez les malades porteurs de bacilles totalement sensibles.

- Il est possible d'organiser un traitement sans aucune phase intensive sous observation directe et une phase d'entretien autoadministrée. La probabilité de sélectionner des mutants résistants à la rifampicine est faible, même en présence d'une résistance initiale à l'isoniazide.

- En cas d'échec du schéma thérapeutique ci-dessus, la possibilité de guérir le malade par un schéma thérapeutique de retraitement utilisant uniquement des antituberculeux de première intention est préservée, dans la mesure où le malade recevra toujours au moins deux médicaments (rifampicine et éthambutol) auxquels les bacilles sont probablement sensibles.

Tableau 42
Issue du traitement chez les malades traités par le schéma 2HRZ/6HT[a]

	Sensibilité à l'isoniazide de la souche avant le traitement	
Issue	Sensible	Résistante
Echec du traitement		
Rechute		

[a] Source : Référence *2*.

Thioacétazone et infection par le VIH

Les réactions cutanées font partie des effets secondaires les plus importants du thioacétazone. Une réaction cutanée peut se manifester d'abord par des démangeaisons, éventuellement suivies d'une éruption cutanée pouvant dégénérer rapidement en nécrolyse épidermique toxique, avec un taux de létalité de 20 à 30 %. Une étude élégante, menée au Kenya, a démontré l'existence d'une réaction causale entre les réactions secondaires cutanées, le thioacétazone et l'infection par le VIH (*3*). L'association est si forte et les effets nocifs sont si graves qu'il existe un consensus universel sur le principe de ne jamais donner de thioacétazone à des personnes dont on sait ou on suspecte qu'elles sont infectées par le VIH. En outre, on retirera très rapidement le thioacétazone du traitement des patients chez lesquels apparaît une forme quelconque de réaction cutanée et on ne leur redonnera jamais ce médicament.

Sachant que dans la plupart des endroits où le VIH et la tuberculose sont courants, on ne propose pas systématiquement aux tuberculeux un dépistage du VIH et que leur statut pour ce virus est par conséquent inconnu, il convient de ne pas utiliser le thioacétazone dans les zones où la prévalence du VIH est élevée.

Le schéma thérapeutique de remplacement le plus proche fait appel à l'éthambutol et à l'isoniazide pendant la phase d'entretien et s'administre sur la même durée ; il est bien toléré et offre une efficacité élevée de niveau similaire (*4*). Outre le coût plus important et la durée de vie plus courte de l'éthambutol, ce schéma présente l'inconvénient suivant : chez les patients en situation d'échec thérapeutique véritable, le schéma standard de retraitement recommandé par l'OMS peut être moins efficace du fait de l'apparition d'une résistance à l'éthambutol. Il peut en découler un risque accru de résistance à la rifampicine, notamment chez les personnes infectées par le VIH (*5*).

Références

1. Kent PW et al. The therapy of pulmonary tuberculosis in Kenya: a comparison of the results achieved in controlled clinical trials with those achieved by the routine treatment services. *Tubercle*, 1970, 51:24–38.

2. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. Third East African/British Medical Research Council Study. *Tubercle*, 1980, 61:59–69.
3. Nunn P et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thioacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet*, 1991, 337:627–630.
4. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. Tuberculosis Research Centre. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:509–517.
5. Vernon A et al. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Lancet*, 1999, 353:1843–1847.

33. En quoi la prise en charge de la tuberculose extrapulmonaire diffère-t-elle de celle de la tuberculose pulmonaire ?

R. Balasubramanian,[1] *R. Rajeswari*[1] *et T. Santha*[1]

Difficultés diagnostiques

Le traitement des tuberculoses extrapulmonaires diffère à plusieurs titres de celui des tuberculoses pulmonaires. Cette situation est en grande partie due aux difficultés de diagnostic, qui amènent souvent à prescrire un traitement empirique sans confirmation pathologique ou bactériologique. Cependant, un diagnostic porté sur la base des seuls éléments cliniques conduit au surdiagnostic et au traitement inutile d'un grand nombre de patients (*1*). Dans les pays en développement, le manque de moyens aggrave encore les problèmes diagnostiques. La tuberculose n'est parfois pas envisagée du tout dans le diagnostic différentiel, d'où des retards ou des privations de traitement (*2*). Les formes extrapulmonaires de la tuberculose apparaissent dans toutes les tranches d'âge, ce qui ajoute aux difficultés de diagnostic et de traitement.

Traitement et prise en charge des tuberculoses extrapulmonaires

La tuberculose extrapulmonaire est habituellement paucibacillaire et tout schéma thérapeutique efficace contre la tuberculose pulmonaire l'est probablement aussi contre la tuberculose extrapulmonaire. A des fins thérapeutiques, les tuberculoses extrapulmonaires peuvent être classées en formes graves et peu graves. Les formes graves incluent la méningite tuberculeuse, la tuberculose spinale, la neurotuberculose, la tuberculose abdominale, l'épanchement pleural bilatéral, l'épanchement péricardique et les tuberculoses osseuses et articulaires touchant plusieurs sites. Les tuberculoses extrapulmonaires affectant d'autres sites sont classées comme peu graves.

On dispose de peu de rapports sur l'utilisation des traitements de courte durée contre les tuberculoses extrapulmonaires (*3*). Les difficultés pour définir une « mesure de résultat » claire permettant d'évaluer l'efficacité du traitement de ces tuberculoses ont conduit à faire varier la durée du traitement et les essais cliniques contrôlés effectués sont aussi relativement peu nombreux (*4*). Les principes appliqués dans le diagnostic et la prise en charge des tuberculoses extrapulmonaires ont donc évolué principalement avec l'expérience fournie par les essais cliniques contrôlés sur la tuberculose pulmonaire. Néanmoins, des études portant sur les tuberculoses extrapulmonaires (tuberculose spinale, lymphadénite tuberculeuse, tuberculose abdominale et tuberculose cérébrale) ont clairement établi l'efficacité des traitements de courte durée (6 à 9 mois) chez l'enfant comme chez l'adulte (*5*), le taux de réponse favorable global variant entre 87 et 99 % (Tableau 43). Les schémas intermittents se sont révélés aussi efficaces que les schémas quotidiens.

Pour les formes graves, il est préférable d'utiliser quatre médicaments durant la phase intensive initiale et, si nécessaire, d'étendre la durée totale du traitement à 9 mois, notamment en cas de méningite tuberculeuse ou de neurotuberculose. Il convient de donner des stéroïdes en cas de méningite tuberculeuse avec atteinte neurologique, d'épanchement pleural massif, ou de péricardite tuberculeuse. Au cours du traitement de la tuberculose, les ganglions lymphatiques peuvent enfler, persister dans cet état et présenter une surinfection bactérienne. En général, il n'est pas indiqué de modifier ou de prolonger le schéma thérapeutique antituberculeux.

Même si le traitement donne de bons résultats pour la plupart des formes de tuberculose extrapulmonaire, il existe quelques exceptions, comme la méningite tuberculeuse et la tuberculose spinale (maladie de Pott's), dont l'issue positive est tributaire d'un diagnostic précoce. Dans le cas de la méningite tuberculeuse, même l'issue d'un traitement de courte durée est liée au stade de la maladie auquel est débuté le traitement ; seule une minorité des malades atteints d'une forme sévère guérissent complètement (*11*). Les facteurs prédictifs d'une issue défavorable sont le jeune âge et le stade avancé de la maladie ; les séquelles neurologiques sont directement corrélées avec le stade de la maladie et avec la durée des symptômes avant l'admission. De même, chez les patients atteints de tuberculose spinale, le temps nécessaire à la guérison neurologique n'est pas lié au type de schéma thérapeutique, mais semble influencé par des facteurs tels que la puissance motrice initiale, la présence ou non d'escarres et la durée de la cyphose (*11*).

On a également étudié l'efficacité à long terme des schémas thérapeutiques de courte durée (6 à 12 mois) sur diverses formes de tuberculose extrapulmonaire (*5*). Les sujets ont fait l'objet d'un suivi systématique pendant 5 à 10 ans. Sur l'ensemble des études examinées, les taux de rechute pendant le suivi à long terme

[1] Directeur adjoint, Centre de recherche sur la tuberculose, Chennai, Inde.

étaient inférieurs à 4 %, ce qui démontre l'adéquation des schémas thérapeutiques de courte durée pour traiter les tuberculoses extrapulmonaires.

Rôle de la chirurgie

L'apparition des traitements de courte durée pour les tuberculoses extrapulmonaires a réduit le rôle de la chirurgie. Elle peut être nécessaire au diagnostic (biopsie) et à la prise en charge de certaines complications, telles que l'empyème tuberculeux et la constriction chronique ou même la destruction des reins ou des poumons, par des infections récurrentes. Les rôles respectifs de la chirurgie et de la chimiothérapie dans la prise en charge des malades atteints de tuberculose spinale ont été étudiés dans des essais menés par le British Medical Research Council (*12*). Il a été conclu que les actes chirurgicaux étaient généralement inutiles, que les schémas thérapeutiques de courte durée en ambulatoire étaient hautement efficaces et que la chirurgie n'était indiquée que chez les malades de moins de 15 ans, présentant un angle de cyphose initial de plus de 30° (*13*). En cas d'indication de la chirurgie, une fusion vertébrale antérieure et postérieure est recommandée pour réduire la cyphose et améliorer le fonctionnement de la colonne (*14*).

Tableau 43

Efficacité des schémas thérapeutiques sur différentes formes de tuberculose extrapulmonaire

Etude	Schéma thérapeutique[a]	Durée (mois)	Nombre de malades	Période de suivi (mois)	Taux global de réponse favorable (%)	Référence
Tuberculose spinale	+ intervention de type Hong Kong modifié					
Maladie de Pott's	Chirurgie radicale +					
Lymphadénite tuberculeuse						
Tuberculose abdominale						
Tuberculome cérébral						

[a] H = isoniazide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, E = éthambutol, S = streptomycine. Le chiffre figurant avant les lettres désigne le nombre de mois de traitement. Le chiffre en indice après les lettres correspond au nombre de doses par semaine.

Références

1. Ramanathan M et al. Abdominal tuberculosis: a presumptive diagnosis. *Singapore Medical Journal*, 1997, 38:364–368.
2. Ormerod LP. The management of extra-pulmonary tuberculosis. In: Gangadharam PRJ, ed. *Mycobacteria*. New York, Chapman & Hall, 1997:236–278.
3. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short-course chemotherapy for extra-pulmonary tuberculosis. Nine years' experience. *Annals of Internal Medicine*, 1986, 104:7–12.
4. Short course chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: a controlled trial. British Thoracic Society Research Committee. *British Medical Journal (Clinical Research)*, 1985, 290:1106–1108.
5. Balasubramanian R, Ramachandran R. Management of non-pulmonary forms of tuberculosis: review of TRC studies over two decades. *Indian Journal of Pediatrics*, 2000, 67: S34–S40.
6. Short course chemotherapy for tuberculosis of the spine. A comparison between ambulant treatment and radical surgery – 10-year report. *Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 1999, 81:464–471.
7. Rajeswari R et al. Short-course chemotherapy in the treatment of Pott's paraplegia: report on five-year follow-up. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:152–158.
8. Jawahar MS et al. Short course chemotherapy for tuberculous lymphadenitis in children. *British Medical Journal*, 1990, 301:359–362.

9. Balasubramanian R et al. Randomised controlled clinical trial of short course chemotherapy in abdominal tuberculosis: a five-year report. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:44–51.
10. Rajeswari R et al. A controlled clinical trial of short-course chemotherapy for tuberculoma of the brain. *Tubercle and Lung Disease*, 1995, 76:111–117.
11. Alvarez S,McCabe WR. Extrapulmonary TB revisited: a review of experience at Boston city and other hospitals. *Medicine*, 1984, 63:25–55.
12. Thirteenth report of MRC working party on TB of spine. *Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 1998, 80:456.
13. Parthasarathy R et al. Short course chemotherapy for tuberculosis of spine. A comparison between ambulant and radical surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 1998, 81:464.
14. Upadhyay SS et al. Longitudinal changes in spinal deformity after anterior spinal surgery for tuberculosis of the spine in adults. A comparative analysis between radical and debridement surgery. *Spine*, 1994, 19:542–549.

34. Dans quelle mesure prescrit-on un traitement antituberculeux différent aux femmes enceintes, aux malades hépatiques et aux malades rénaux ?

A. Harries[1]

Traitement des femmes enceintes (*1, 2*)

Les quatre antituberculeux de base – isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol – ne sont pas tératogènes et sont utilisables sans risque chez la femme enceinte. La streptomycine et d'autres aminoglycosides peuvent être ototoxiques pour le foetus et ne doivent donc pas être administrés pendant la grossesse ; on peut employer à la place de l'éthambutol. L'acide *p*-aminosalicylique est également utilisable sans risque.

L'éthionamide et le protionamide sont tératogènes et peuvent induire un travail prématuré ; ils ne doivent donc pas être prescrits pendant la grossesse. Les fluoroquinolones sont tératogènes chez les animaux de laboratoire.

Chez la femme enceinte, une tuberculose active doit être traitée car elle est plus dangereuse que les antituberculeux. Il importe que les femmes concernées comprennent que le traitement avec succès de leur tuberculose par l'un des schémas thérapeutiques recommandés a une influence majeure sur l'issue de leur grossesse.

Traitement des femmes allaitantes et de leur enfant

Une femme allaitante qui présente une tuberculose doit recevoir un traitement antituberculeux complet. Tous les antituberculeux sont compatibles avec l'allaitement et les femmes qui les prennent peuvent continuer sans risque d'allaiter leur enfant. La mère et l'enfant doivent rester ensemble et le nourrisson doit continuer à se nourrir au sein de la manière habituelle. Cependant, les concentrations d'antituberculeux dans le lait maternel sont insuffisantes pour prévenir ou traiter la tuberculose chez le nourrisson.

Parmi les enfants, ce sont les moins de 6 ans, et en particulier les moins de 3 ans, qui sont les plus gravement atteints par la tuberculose. Un enfant ayant été en contact étroit avec une personne tuberculeuse doit être conduit dans une unité de soins pour rechercher les symptômes de la maladie. Les enfants asymptomatiques doivent néanmoins recevoir un traitement prophylactique contre l'infection tuberculeuse latente, qu'ils aient ou non été vaccinés par le BCG. Ce traitement consiste en l'administration d'isoniazide (5 mg/kg de poids corporel) chaque jour, pendant 6 à 9 mois.

Si l'on dispose d'un test tuberculinique, il doit être administré 3 mois après.

- Si l'induration produite par ce test présente un diamètre inférieur à 6 mm, le traitement prophylactique doit être arrêté et l'enfant doit être vacciné par le BCG (si cela n'a pas déjà été fait).

- Si le diamètre de cette induration est supérieur ou égal à 6 mm, il faut poursuivre le traitement prophylactique par l'isoniazide pendant 3 à 6 mois supplémentaires.

Traitement des malades atteints de troubles hépatiques (*1-4)*

On peut prescrire le traitement antituberculeux de courte durée habituel aux patients présentant les pathologies suivantes :

Maladie hépatique chronique établie

On peut utiliser l'association isoniazide/rifampicine, plus un ou deux antituberculeux non hépatotoxiques, tels que la streptomycine ou l'éthambutol, sur une durée totale de 8 mois. Si l'on est préoccupé par l'ampleur des lésions hépatiques, par exemple lorsque le patient présente une ascite avec des preuves d'hypertension portale, le traitement peut être remplacé par un schéma thérapeutique comprenant de la streptomycine, de l'isoniazide et de l'éthambutol pendant la phase initiale, puis de l'isoniazide et de l'éthambutol pendant la phase d'entretien, administré sur une durée totale de 12 mois. Les patients présentant une maladie hépatique chronique établie ne doivent pas recevoir de pyrazinamide. Les schémas thérapeutiques recommandés sont donc : 2HRES/6HE, 2HRE/6HE ou 2HSE/10HE.

Hépatite aiguë

Il n'est pas courant qu'une personne contracte en même temps une tuberculose et une hépatite virale aiguë. En revanche, il n'est pas rare qu'un patient développe une hépatite virale aiguë au cours du traitement d'une

[1] Conseiller technique, Programme national de lutte antituberculeuse du Malawi, Lilongwe, Malawi.

tuberculose ; dans de nombreux pays, c'est une cause courante d'ictère pendant le traitement (*5*). Dans certains cas, il est possible de différer la chimiothérapie antituberculeuse jusqu'à ce que l'hépatite soit résolue ; dans d'autres, il peut être nécessaire de continuer à traiter la tuberculose. Dans ce dernier cas, l'administration d'une association streptomycine/éthambutol pendant 3 mois au maximum est l'option la plus sûre jusqu'à résolution de l'hépatite. Le malade peut ensuite recevoir la phase d'entretien à base d'isoniazide et de rifampicine pendant 6 mois (6HR). En cas de tuberculose étendue, on peut envisager d'associer à la streptomycine et à l'éthambutol, une fluoroquinolone telle que l'ofloxacine, généralement bien tolérée, dans le cadre du schéma thérapeutique non hépatotoxique intermédiaire.

Traitement des malades présentant une insuffisance rénale (*3, 4*)

L'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide peuvent être administrés à la posologie habituelle aux malades atteints d'une insuffisance rénale car ces antituberculeux sont presque totalement éliminés par excrétion biliaire ou sont métabolisés en composés non toxiques. En cas d'insuffisance rénale sévère, les patients sous isoniazide doivent aussi recevoir de la pyridoxine pour prévenir une éventuelle neuropathie périphérique ; le pyrazinamide peut aggraver l'hyperuricémie due à l'insuffisance rénale. L'éthionamide et le protionamide sont aussi excrétés en quasi-totalité par des voies non rénales et peuvent être prescrits à la posologie habituelle aux insuffisants rénaux.

La streptomycine et l'éthambutol sont excrétés par les reins. En présence d'une insuffisance rénale, les doses de ces deux antituberculeux doivent être réduites. Lorsqu'on dispose d'équipements permettant de surveiller la fonction rénale, il est possible d'ajuster convenablement la posologie. Le thioacétazone est partiellement excrété dans les urines, mais la marge entre dose thérapeutique et dose toxique est si étroite qu'il ne doit pas être prescrit aux insuffisants rénaux. Pour de tels malades, le schéma thérapeutique le plus sûr est 2HRZ/4HR.

Références

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003. (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. Chan SL,Yew WW. Chemotherapy. In: Davies PDO, ed. *Clinical tuberculosis*, 2nd ed. London, Chapman & Hall, 1998:243–264.
3. Mitchell I et al. Anti-tuberculous therapy and acute liver failure. *Lancet*, 1995, 345:555–556.
4. Thompson NP et al. Anti-tuberculous medication and the liver: dangers and recommendations in management. *European Respiratory Journal*, 1995, 8:1384–1388.
5. A controlled clinical trial of 3- and 5-month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. Tuberculosis Research Centre,Madras, and National Tuberculosis Institute, Bangalore. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 134:27–33.

35. En quoi le traitement contre la tuberculose des personnes infectées par le VIH diffère-t-il d'une chimiothérapie antituberculeuse classique ?

A. Harries[1]

Catégories de traitement et schémas thérapeutiques

D'une manière générale, on traite de la même façon la tuberculose chez les personnes infectées par le VH et chez celles séronégatives pour ce virus, sauf pour ce qui concerne l'usage du thioacétazone. Cet antituberculeux est associé à un risque élevé de réaction cutanée sévère et parfois fatale chez les individus infectés par le VIH (*1*). Il faut donc utiliser de l'éthambutol à la place du thioacétazone pour traiter les personnes dont on sait ou on suspecte qu'elles sont infectées par le VIH (voir « Quels sont les mérites du thioacétazone en association avec l'isoniazide et quelle est l'efficacité du schéma thérapeutique isoniazide + thioacétazone ? », page).

Certains pays n'ont parfois pas les moyens de remplacer le thioacétazone par l'éthambutol. Lorsqu'on ne peut éviter l'usage du thioacétazone, il importe d'avertir les patients du risque de réaction cutanée sévère. On leur donnera pour consigne de stopper immédiatement la prise du thioacétazone en cas d'apparition d'une réaction cutanée et de signaler leur situation au centre de santé le plus proche.

La streptomycine reste un médicament utile sous réserve de pouvoir garantir une stérilisation appropriée et une élimination sans risque des seringues et des aiguilles. Certains pays supportant une forte prévalence du VIH sont parfois dans l'incapacité d'assurer une stérilisation suffisante des seringues et des aiguilles et ne doivent donc pas utiliser la streptomycine.

Réponse au traitement antituberculeux des malades infectés par le VIH

Réponse des malades à l'issue d'un traitement antituberculeux complet

La réponse clinique, radiologique et microbiologique des malades ayant achevé un traitement antituberculeux de courte durée complet ne dépend pas de leur statut VIH (*2, 3*).

Létalité

Les malades infectés par le VIH présentent une mortalité beaucoup plus importante pendant et après le traitement antituberculeux que ceux séronégatifs pour ce virus (*2, 3*). En Afrique subsaharienne, environ 30 % des malades tuberculeux frottis positifs et séropositifs pour le VIH décèdent dans les 12 mois suivant le début du traitement antituberculeux et approximativement 25 % de ceux qui ont achevé ce traitement décèdent dans les 12 mois qui suivent. Pendant la période pré-VIH/sida, la tuberculose pulmonaire à frottis négatifs était une maladie avec un bon pronostic. Il s'avère maintenant de plus en plus que, dans certaines zones, les personnes infectées par le VIH et atteintes d'une tuberculose pulmonaire à frottis négatifs ont un pronostic moins bon que celles également infectées par ce virus et ayant une tuberculose pulmonaire à frottis positifs. Le plus grand nombre de décès pendant et après le traitement chez les malades tuberculeux infectés par le VIH s'explique en partie par l'atteinte tuberculeuse, mais dans une large mesure aussi par d'autres problèmes liés au VIH.

Le taux de létalité est plus faible chez les malades tuberculeux infectés par le VIH et traités par un schéma thérapeutique de courte durée que chez ceux traités par un schéma thérapeutique standard sur 12 mois ne comprenant pas de rifampicine (*4, 5*). Ce résultat est dû en partie à la plus grande efficacité des schémas thérapeutiques de courte durée, mais également au large spectre d'activité antibactérienne de la rifampicine, en plus de son activité antituberculeuse. La rifampicine peut ainsi réduire la mortalité par infections bactériennes liées au VIH pendant le traitement antituberculeux. Des traitements adjonctifs administrés avec la chimiothérapie antituberculeuse sont susceptibles de faire baisser le taux de létalité.

Il est prouvé que l'observation directe du traitement est encore plus importante dans le cas des malades tuberculeux infectés par le VIH. En appliquant une analyse multivariée, Alpert et al. (*6*) constatent que l'autoadministration du traitement est associée à des taux de létalité plus élevés chez les malades tuberculeux infectés par le VIH, même si on élimine l'influence de tous les autres facteurs. De même, Alwood et al. (*7*) relèvent un taux de létalité de 15 % chez les malades tuberculeux infectés par le VIH recevant un traitement sous observation directe, contre un taux de létalité de 43 % chez ceux traités par des schémas thérapeutiques similaires autoadministrés.

Rechute

Le taux de rechute tuberculeuse est faible chez les individus tuberculeux infectés par le VIH qui ont achevé un traitement de courte durée complet incluant de la rifampicine. Prolonger chez ces patients la durée du

[1] Conseiller technique, Programme national de lutte antituberculeuse du Malawi, Lilongwe, Malawi.

traitement de 6 à 12 mois permet de réduire encore la fréquence de rechute (*8*). Cependant, cette différence est marginale et compte tenu du coût de la toxicité et de la difficulté d'un traitement plus long, la plupart des programmes traitent les patients infectés par le VIH pendant 6 mois, ou tout au plus pendant 9 mois. Parmi les patients tuberculeux traités par un schéma thérapeutique standard ou par un schéma de courte durée comprenant de l'éthambutol et de l'isoniazide pendant la phase d'entretien (*9-11*), le taux de rechute est plus élevé chez ceux qui sont infectés par le VIH que chez ceux séronégatifs pour ce virus.

Chimiothérapie antituberculeuse et traitement antirétroviral

Les médicaments antirétroviraux (ARV) deviennent de plus en plus accessibles aux personnes vivant avec le VIH/sida, dont beaucoup sont aussi atteints d'une infection tuberculeuse latente ou d'une tuberculose active. Lorsqu'ils sont administrés efficacement, les ARV entraînent un renforcement graduel de l'immunité de l'hôte, qui, en principe, doit réduire le risque d'évolution de l'infection tuberculeuse du stade latent à la maladie active. De manière paradoxale, ces médicaments peuvent parfois conduire au développement d'une TB active chez des personnes séropositives pour le VIH et présentant une tuberculose latente, ce phénomène faisant partie du syndrome de reconstitution immunitaire. Parmi les ARV actuellement autorisés, la plupart des inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse interagissent avec la rifampicine et ne doivent donc pas être pris en même temps que des schémas thérapeutiques comprenant cet antituberculeux, même s'ils peuvent être administrés sans risque avec de la rifabutine (*12-15*).

Les schémas ARV se prêtant le mieux à une association avec un traitement antituberculeux et le meilleur moment pour mettre en route un tel schéma chez les patients présentant une TB restent encore à déterminer. Chez les patients sous traitement antituberculeux ayant entamé un traitement ARV, une aggravation paradoxale des symptômes peut se produire, en relation probablement avec l'amélioration de la réponse inflammatoire (*16-17*).

Il est probable que la chimiothérapie ARV permettra de réduire la morbidité et la mortalité liées au VIH pendant et après le traitement antituberculeux et également le risque de TB récurrente chez les personnes séropositives ayant achevé avec succès leur chimiothérapie antituberculeuse.

Références

1. Nunn P et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet*, 1991, 337:627–630.
2. Raviglione MC et al. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS*, 1997, 11:S115–S123.
3. Harries AD. Tuberculosis in Africa: clinical presentation and management. *Pharmacology and Therapeutics*, 1997, 73:1–50.
4. Okwera A et al. Randomised trial of thiacetazone and rifampicin-containing regimens for pulmonary tuberculosis in HIV-infected Ugandans. *Lancet*, 1994, 344:1323–1328.
5. Elliott AM et al. The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:78–82.
6. Alpert PL et al. A prospective study of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: clinical manifestations and factors associated with survival. *Clinical Infectious Diseases*, 1997, 24:661–668.
7. Alwood K et al. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIVinfected patients. *AIDS*, 1994, 8:1103–1108.
8. Perriëns JH et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *New England Journal of Medicine*, 1995, 332:779–784.
9. Perriëns JH et al. Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus (HIV) seropositive compared with HIV seronegative patients with pulmonary tuberculosis treated with "standard" chemotherapy in Kinshasa, Zaire. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 144:750–755.
10. Hawken M et al. Increased recurrence of tuberculosis in HIV-1-infected patients in Kenya. *Lancet*, 1993, 342:332–337.
11. Elliott AM et al. The impact of human immunodeficiency virus on response to treatment and recurrence rate in patients treated for tuberculosis: two-year follow-up of a cohort in Lusaka, Zambia. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 98:9–21.

12. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999, 28:419–430.
13. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations.
14. Morbid Mortal Wkly Rep 1998, 47(RR-20):1–58.
15. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:7–12.
16. Narita M,Ashkin D,Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Resp Crit Care Med* 1998, 158:157–161.
17. Navas E,Martin-Davila P,Moreno L, Pintado V, Casado JL, Fortun J, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med 2*002, 162:97–99.

36. Quels sont les principales conclusions de l'étude de Madras comparant les traitements à domicile et en sanatorium ?

K. Toman[1]

Objectifs de l'étude

L'étude a été conçue pour évaluer les mérites respectifs des traitements à domicile et en sanatorium. Elle examinait principalement les effets de l'activité physique, de l'alimentation et des conditions de logement sur l'issue du traitement en termes de réponse radiographique et bactériologique. Elle s'intéressait particulièrement au problème de la contagiosité des malades traités à domicile, c'est-à-dire à la fréquence de la tuberculose chez les membres de la famille en contact étroit avec le malade.

Conception de l'étude

Les personnes vivant à Madras (actuellement Chennai), dans un rayon d'environ 8 km autour du Centre de chimiothérapie de la tuberculose (actuellement Centre de recherche sur la tuberculose), âgées à l'époque de plus de 12 ans, frottis positifs et/ou positifs à la culture pour les bacilles tuberculeux et n'ayant pas reçu antérieurement de traitement antituberculeux (ou de traitement antituberculeux de plus de 2 semaines) étaient admises à participer à l'étude. La plupart des sujets étaient atteints d'une tuberculose cavitaire à un stade très avancé. Les personnes présentant une tuberculose résistante à l'isoniazide ou à l'acide *p*-aminosalicylique (PAS) ou une maladie concomitante grave, telle que la lèpre ou le diabète, celles nécessitant d'urgence une intervention médicale ou celles que l'on savait enceintes, étaient exclues. Presque tous les sujets vivaient dans la partie la plus pauvre de Madras.

Schéma thérapeutique

Chaque patient a reçu de l'isoniazide et du PAS (sel de sodium), le traitement standard à la fin des années 1950, période où a été réalisée l'étude.

Traitement à domicile

Les malades auxquels était affecté un traitement à domicile devaient prendre leurs médicaments chez eux et se rendre au centre une fois par semaine pour recevoir leur ration hebdomadaire de médicaments. En outre, chacun d'entre eux avait la visite d'une visiteuse de santé et il arrivait, à certaines occasions, qu'on procède à l'improviste à un décompte des pilules et à un prélèvement d'urines pour vérifier si le malade prenait son traitement conformément à la prescription. Les familles des malades recevaient chaque mois un approvisionnement gratuit en poudre de lait.

Traitement en sanatorium

Les malades affectés à un traitement en sanatorium étaient admis dans le principal sanatorium de Madras, disposant de moyens très satisfaisants en personnel et en équipements de diagnostic et de soins. Chaque patient était vu une fois par semaine par le personnel médical du centre, par une visiteuse de santé et par un travailleur social.

Activité physique

Les malades admis en sanatorium devaient garder le lit (avec utilisation d'un bassin) pendant 3 à 4 mois. A l'issue de cette période, ils étaient autorisés à se lever pendant 2 heures, puis pendant 4 heures par jour. Au bout de 6 mois, ceux considérés comme suffisamment en forme étaient autorisés à se rendre chez eux une fois par mois, mais devaient réintégrer le sanatorium le soir même.

Les malades traités à domicile étaient invités à se reposer, puis à reprendre progressivement leurs activités physiques antérieures ou leur travail, mais seulement si un médecin les jugeait aptes à le faire. Cependant, la plupart d'entre eux ne restaient pas couchés longtemps. Les femmes en général devaient reprendre leurs activités ménagères habituelles et beaucoup d'hommes sont retournés à leur travail bien avant d'être considérés comme en mesure de le faire ; certains avaient même refusé d'interrompre leur activité professionnelle. Ceux qui n'avaient pas d'emploi régulier faisaient habituellement de longues marches.

Au moins une fois par semaine, les malades traités à domicile devaient se rendre au centre – à une distance qui pouvait atteindre 8 km dans chaque sens – habituellement à pied en raison de leur pauvreté.

La majorité des malades de sexe masculin étaient des artisans, des ouvriers non qualifiés, des domestiques ou des vendeurs de rue et devaient habituellement travailler de longues heures sous un climat tropical.

Alimentation

[1] Décédé.

Les malades en sanatorium recevaient une alimentation riche en calories, en matière grasses, en protéines (et notamment en protéines animales), en minéraux et en vitamines (*1*). Le régime alimentaire des malades à domicile était nettement plus pauvre : par exemple, seulement 8 % d'entre eux disposaient de 30 g ou plus de protéines animales par jour, tandis que tous les malades en sanatorium recevaient au minimum cette ration. Ces différences en matière d'alimentation étaient amplifiées par le fait que les malades ambulatoires se reposaient beaucoup moins et reprenaient précocement leurs activités.

Logement

Alors que les malades en sanatorium étaient traités dans des salles propres et bien ventilées, la majorité des malades à domicile vivaient dans des logements surpeuplés, offrant une surface au sol de moins de 4,5 m² par personne.

Répartition des malades entre les deux types de traitement

Cette répartition s'est effectuée en utilisant des nombres tirés au hasard. Pour chaque malade admis dans l'étude, on a ouvert une enveloppe scellée et le nombre aléatoire inscrit sur un morceau de papier à l'intérieur a été décodé par le service de statistiques du centre (voir « Quels sont les principes et les exigences d'un essai clinique contrôlé ? », page).

Ni le personnel du centre (médical ou non médical), ni aucune autre personne, ne connaissait à l'avance le type de traitement devant être affecté au malade.

Cependant, malgré la randomisation, les malades traités à domicile – en particulier les femmes – se sont révélés désavantagés par cette répartition eu égard à la gravité de leur maladie, c'est-à-dire l'étendue des cavernes, le degré d'atteinte pulmonaire et la quantité de bacilles contenus dans les expectorations.

Résultats et conclusions

Réponse clinique

Il y a eu trois décès par tuberculose : deux malades traités en sanatorium et un malade traité à domicile (un décès non dû à la tuberculose, le résultat d'une électrocution sur le lieu de travail, est survenu chez un malade traité à domicile).

Les malades en sanatorium ont enregistré un gain de poids plus important que ceux traités à domicile.

Réponse radiologique

Les progrès sur le plan radiologique, c'est-à-dire en termes de réduction de la taille des cavernes et/ou de comblement de celles-ci, étaient similaires dans les deux groupes. En confrontant les situations de malades présentant avant le traitement des lésions comparables, la similarité des évolutions entre les deux séries ressortait encore davantage.

Réponse bactériologique

Des améliorations bactériologiques rapides ont été enregistrées dans les deux groupes (Tableau 44, Figure 14). La positivité des expectorations a régressé au même rythme pratiquement chez les malades traités à domicile et en sanatorium. Au bout de 4 mois, environ 90 % des malades étaient parvenus à la conversion des expectorations, c'est-à-dire à la négativité des résultats de culture sur plusieurs prélèvements par mois. Bien qu'il se soit produit par la suite des changements individuels, un pourcentage élevé de conversion des expectorations s'est maintenu jusqu'à la fin des 12 mois de traitement.

Tableau 44

Conversion des expectorations (toutes les cultures étant négatives) à intervalles de 2 mois, chez les malades à domicile et en sanatorium[a]

Mois	Pourcentage des malades à domicile	Pourcentage des malades en sanatorium

[a] Source : Référence *2*.

Figure 14

Conversion des expectorations chez les malades traités à domicile et en sanatorium (plusieurs prélèvements négatifs à la culture)

Négatifs à la culture (%)

Durée du traitement (mois)

Sanatorium

Domicile

Quiescence de la maladie et rechutes

Pour affirmer la quiescence de la maladie, on se basait sur des critères très stricts : les 7 à 9 cultures pratiquées sur les 3 derniers mois devaient toutes être négatives. Chez 75 (92 %) des 81 malades traités en sanatorium et 71 (86 %) des 82 malades traités à domicile, la maladie a été qualifiée de quiescente (Tableau 45) (*2*).

La fréquence des rechutes bactériologiques a été étudiée chez 126 sujets dont la tuberculose était quiescente à la fin de l'année de traitement (*3*). Ainsi, 69 malades traités en sanatorium et 57 malades traités à domicile ont été suivis sur des durées allant jusqu'à 5 ans (Tableau 46). Pendant cette période d'observation, 11 rechutes sont intervenues : 7 (10 %) chez les malades traités en sanatorium et 4 (7 %) chez les malades traités à domicile. Les faibles différences observées au bout d'un an (voir paragraphe précédent) avaient clairement tendance à se niveler. Sur les 11 malades ayant rechuté, 8 l'ont fait au cours de la première année de suivi.

Tableau 45

Quiescence de la tuberculose au bout d'un an chez les malades traités à domicile et en sanatorium[a]

Lieu de traitement	Nombre de malades	Quiescence au bout d'un an	
		Nombre	%
Domicile			
Sanatorium			

[a] Source : Référence *2*.

Tableau 46

Rechutes observées chez 126 malades présentant une tuberculose quiescente après un an de chimiothérapie dans un sanatorium ou à domicile et suivis ensuite pendant 4 ans[a]

Etat	*Domicile*	*Sanatorium*	*Total*
Quiescent			
Rechute			
au cours de la 2e année			
entre 3 et 5 ans après			
Nombre total de rechutes			
% de rechutes			

[a] Source : Référence *3*.

Risques encourus par les contacts au sein de la famille

Les membres de la famille en contact étroit avec les malades sujets de l'étude ont été suivis de près pendant 5 ans. La principale étude consacrée au taux d'atteinte (*4, 5*) portait sur des familles dans lesquelles le seul cas contagieux était le malade participant à l'étude (cas index). Il a ainsi été possible de comparer la situation des contacts familiaux des malades traités en sanatorium (c'est-à-dire des familles dont le malade, cas index, avait été isolé pendant un an en sanatorium) et celle des contacts familiaux des malades traités à domicile (restés exposés au cas index en vivant dans le même foyer pendant tout le traitement). En outre, les deux groupes de contacts étaient également exposés aux risques associés à l'environnement urbain global de Madras.

Tous les contacts présentant des lésions radiologiques évocatrices de tuberculose ont été exclus de l'étude ; les autres ont été répartis en sujets à tuberculino-réaction négative et en sujets à tuberculino-réaction positive (selon que le diamètre de l'induration, en réponse à l'injection intradermique de 5 UT de tuberculine, était de 0 à 4 mm ou ≥5 mm respectivement).

Tableau 47

Fréquence de la tuberculose chez les contacts familiaux des malades traités à domicile et en sanatorium[a]

Réaction tuberculinique initiale	*Groupe de contacts*	*Nombre de personnes à risque*	*Cas survenus au cours de l'année d'observation*					*Nombre total de cas en 5 ans*	
Négative	*Domicile*							*Nombre*	*%*
	Sanatorium								
Positive	*Domicile*								
	Sanatorium								

Source : Référence 5.

Comme le montre le Tableau 47, la fréquence de la tuberculose dans le groupe à tuberculino-réaction négative était pratiquement identique chez les contacts familiaux des malades en sanatorium et chez ceux des malades traités à domicile (parmi les sujets réagissant à la tuberculine – groupe moins homogène que celui des sujets à tuberculino-réaction négative – les cas de tuberculose étaient plus fréquents chez les contacts de malades en sanatorium).

Autre constatation importante : la plupart des contacts qui sont tombés malades au cours de la première année d'observation l'ont fait au cours des trois premiers mois, que le cas index ait été traité à domicile ou en sanatorium. Cette constatation conforte nettement l'hypothèse selon laquelle ces sujets étaient déjà infectés par *Mycobacterium tuberculosis* lors de leur premier examen, et donc que, très probablement, leur contamination datait d'avant la découverte et le traitement du cas index.

Coopération des malades

En dépit d'un service social très actif auprès des malades et de leurs familles, 12 des malades traités en sanatorium ont interrompu leur traitement et quitté l'établissement, quatre d'entre eux y étant réadmis par la suite. Un seul des malades traités à domicile a interrompu par lui-même son traitement et a été perdu de vue.

A propos de la régularité de prise médicamenteuse, on a constaté que même les malades en sanatorium, occasionnellement ou pendant certaines périodes, n'ingéraient pas les médicaments prescrits. Ceci pourrait être dû à ce que la supervision dans ces établissements n'était pas toujours suffisante pour s'assurer de la prise effective de chaque dose par chaque malade.

Problèmes sociaux

Un dossier social était soigneusement tenu pour chaque famille. Des problèmes majeurs sont apparus dans 8 des familles de malades traités à domicile et dans 20 des familles de malades traités en sanatorium. Les difficultés étaient en général plus graves chez ces dernières et résultaient souvent de la dislocation de la famille due au départ du malade.

Résumé

Un essai thérapeutique contrôlé a été entrepris pour comparer les effets de la chimiothérapie sur deux groupes de malades – l'un traité dans de bonnes conditions en sanatorium et l'autre à domicile, dans des conditions médiocres.

Les résultats observés dans le premier groupe en sanatorium, en dépit des bonnes conditions d'hébergement, des soins infirmiers, de l'alimentation riche et du repos au lit prolongé, n'ont pas été supérieurs à ceux des malades traités dans des foyers surpeuplés, avec une alimentation médiocre, beaucoup moins de repos et souvent même de très longues heures de travail. Les modifications des images radiologiques, comme la réduction de taille ou le comblement des cavernes, ont été très semblables dans les deux groupes, en particulier lorsqu'il s'agissait de malades qui, avant le traitement, présentaient des lésions similaires. La conversion des expectorations s'effectuait dans des proportions et à un rythme analogues dans les deux groupes. Au bout d'environ quatre mois, près de 90 % des malades des deux groupes produisaient de nombreux échantillons d'expectorations successifs tous négatifs à la culture, ce pourcentage se maintenant pendant le reste de l'année traitement.

En ce qui concerne la quiescence de la maladie au bout d'un an et les éventuelles rechutes au cours des quatre années suivantes, les résultats ont été peu différents, voire semblables, d'un groupe à l'autre. Ainsi, le traitement en sanatorium n'a pas augmenté la probabilité de guérison ou réduit la possibilité de rechute. Cette étude a fait appel à un traitement classique ; la chimiothérapie de courte durée rend la prise en charge ambulatoire des malades tuberculeux particulièrement pratique.

Le risque pour les membres de la famille en contact étroit avec les malades a été étudié pendant cinq ans. On n'a pas observé de différences concernant l'incidence de la tuberculose entre les contacts des patients traités à domicile et ceux des malades traités en sanatorium et l'exposition au cas index sous chimiothérapie efficace n'a semblé présenter aucun risque majeur pour les contacts. Ainsi, le traitement à domicile ne semble pas comporter de danger particulier qui puisse être prévenu par le traitement en sanatorium.

L'étude a montré que le principal risque pour les contacts des malades résidait dans l'exposition au cas index infectieux avant que celui-ci n'ait été diagnostiqué et placé sous traitement. À ce stade, tout le mal que le cas index pouvait faire à son entourage familial a déjà été fait, si bien que l'isolement ultérieur en sanatorium n'apporte que peu de bénéfice.

L'inconvénient du traitement en sanatorium est qu'il exige des sacrifices de la part des malades : il est difficile de garder en sanatorium un malade séparé de sa famille sur une longue durée et d'obtenir de lui qu'il observe la discipline de cet établissement. Autre inconvénient social : l'effet de rupture avec la vie de famille. En effet, dans cette étude, 12 malades ont abandonné d'eux-mêmes leur traitement en sanatorium (4 d'entre eux ayant été réintégrés ultérieurement), contre un seul cas d'abandon du traitement chez les malades traités à domicile.

De plus, l'étude a montré que le traitement en sanatorium n'apporte pas plus de garantie quant à la régularité de la prise médicamenteuse à moins que l'ingestion de chaque dose ne soit observée.

Cette étude a entraîné une évolution radicale de la politique générale de traitement de la tuberculose, à savoir le remplacement du traitement hospitalier par un traitement ambulatoire (voir « Quels sont les faits qui ont marqué l'histoire de la chimiothérapie de la tuberculose ? », page, et « Quand doit-on hospitaliser les malades tuberculeux et quel est le degré de contagiosité de ces malades pendant qu'ils sont sous traitement ? », page).

Références

1. Ramakrishnan CV et al. The role of diet in the treatment of pulmonary tuberculosis. An evaluation in a controlled chemotherapy study in home and sanatorium patients in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1961, 25:339–359.
2. A concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1959, 21:51–145.
3. Dawson JJY et al. A 5-year study of patients with pulmonary tuberculosis in a concurrent comparison of home and sanatorium treatment for one year with isoniazid plus PAS. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 34:533–551.
4. Andrews RH et al. Prevalence of tuberculosis among close family contacts of tuberculosis patients in South India, and influence of segregation of the patient on the early attack rate. *Bulletin of the World Health Organization*, 1960, 23:463–510.
5. Kamat SR et al. A controlled study of the influence of segregation of tuberculous patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a 5-year period in close family contacts in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 34:517–532.

37. Quelle est la fréquence de l'interruption prématurée par les malades de leur traitement ?

J. Sbarbaro[1]

La non-observance du traitement médicamenteux tel qu'il est prescrit est un phénomène universel et surprenant, qu'il faut prendre en compte dans toute tentative pour traiter des malades ou pour endiguer une maladie dans une collectivité. La puissance et la négativité de l'impact sur les programmes de santé publique de croyances culturelles et personnelles profondément enracinées ont clairement été démontrées avec l'abandon par certains malades des programmes de prévention de la lèpre, de la filariose et de la fièvre rhumatismale (*1*). De nombreuses études ont montré qu'*un patient sur trois interrompt prématurément la prise de ses médicaments* (*2*). Des taux de défaillance similaires ont été relevés chez les patients traités contre la tuberculose (*1, 3-5*). Malheureusement, ce comportement ne se limite pas au traitement ambulatoire ou à domicile – le dosage des antituberculeux dans le sérum et de leurs métabolites dans les urines a montré à plusieurs reprises que même les malades hospitalisés cachent et rejettent les médicaments qui sont délivrés à leur chevet (*3*).

Des taux de défaillance dans la prise médicamenteuse atteignant jusqu'à 65 % ont été relevés pour une grande variété de pathologies, allant de l'hypertension et du diabète à l'arthrite, à l'asthme et à l'insuffisance cardiaque congestive. Ces derniers exemples confirment que même la présence de symptômes graves ne garantit pas l'observance du schéma thérapeutique de la part du malade. En revanche, la disparition des symptômes augmente encore le taux de défaillance. La gravité de la maladie, sa durée, les diminutions fonctionnelles et le nombre de pathologies simultanées n'influent pas sur l'observation des recommandations médicales.

De nombreux efforts pour trouver des marqueurs ou des caractéristiques qui permettraient de distinguer les malades observants de ceux qui ne le sont pas sont restés sans succès. Des études ont constaté qu'aucune des caractéristiques telles que l'âge, le sexe, l'origine ethnique ou raciale, le statut socio-économique, le niveau d'éducation, le statut marital, le milieu culturel ou les convictions religieuses, n'aidait à identifier quels patients observeraient ou n'observeraient pas le traitement. Il a été établi par des visites inopinées à domicile et des comptages de comprimés qu'une présence régulière au dispensaire ne garantissait pas la prise effective des médicaments par les malades. Des efforts importants d'éducation et même le recours à des membres de la famille proche, comme les mères, pour s'assurer de l'ingestion des médicaments se sont révélés également peu efficaces.

Néanmoins, de nombreux agents de santé restent convaincus qu'ils peuvent distinguer les malades fiables de ceux qui ne le sont pas, en particulier s'ils les connaissent depuis longtemps. Encore et encore cependant, des études démontrent que même ces professionnels sont incapables de prédire mieux que le hasard (*3*) le comportement de leurs patients en matière d'observance.

Il n'est pas non plus surprenant de constater que même une bonne observance au départ peut se détériorer au fil des semaines et des mois. Le coût du traitement et la perte de temps qu'il impose sont également dissuasifs pour les malades. Les schémas thérapeutiques complexes sont associés à des taux de défaillance encore plus élevés.

Il est possible de limiter les interruptions du traitement par un programme de lutte antituberculeuse bien rodé (*6*), qui aplanit les obstacles à l'observance thérapeutique (voir « Quelles sont les raisons des échecs thérapeutiques et que peut-on faire pour éviter une issue insatisfaisante du traitement ? », page). Prévenir l'irrégularité de la prise médicamenteuse est l'une des principales motivations de l'adoption du traitement sous observation directe, un des éléments clés de la stratégie DOTS.

Références

1. Fox W. Self-administration of medicaments. A review of published work and a study of the problems. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1961, 32:307–331.
2. Davis MS. Variations in patients' compliance with doctors' orders: analysis of congruence between survey responses and results of empirical investigations. *Journal of Medical Education*, 1966, 41:1037–1048.
3. Sbarbaro JA. The patient–physician relationship: compliance revisited. *Annals of Allergy*, 1990, 64:325–332.

[1] Professeur de médecine et de médecine préventive, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO, Etats-Unis d'Amérique.

4. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus Statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. *Journal of the American Medical Association*, 1998, 279:943–948.
5. Davidson BL. A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. *Chest*, 1998, 114:1239–1243.
6. Broekmans JF. Control strategies and programme management. In: Porter JDH, McAdam KPWJ, eds. *Tuberculosis: back to the future*. Chichester,Wiley, 1994:171–188.

38. Quels sont les mérites de la chimiothérapie sous observation directe ?[1]

J. Sbarbaro[2]

Même dans les cas où des efforts innovants pour améliorer les services de lutte antituberculeuse aboutissent à une satisfaction accrue et à une plus grande disposition à coopérer de la part des patients, la non-observance des recommandations médicales continue de poser un grave problème. Le traitement efficace de la tuberculose suppose la prise de plusieurs médicaments sur une période prolongée par des malades dont les symptômes disparaissent rapidement, d'où une sensation de retour au bien-être – facteurs contribuant tous à la non-observance du traitement par le malade. Les programmes de lutte antituberculeuse qui se sont engagés à rétablir la santé de leurs patients doivent donc faire face à ce défaut universel et le surmonter sur toute la durée de la chimiothérapie.

Le principal avantage de la chimiothérapie sous observation directe est qu'elle s'effectue dans son intégralité sous surveillance programmatique. Seule une deuxième personne *observant directement* le patient pendant qu'il avale ses médicaments peut être certaine que celui-ci a effectivement reçu le schéma thérapeutique prescrit. Aucune irrégularité cachée ne peut intervenir, comme dans le cas des traitements autoadministrés. L'observateur du traitement s'assure que les médicaments sont pris à intervalles convenables et à la posologie prescrite – ce qui comporte des avantages pour le patient, comme pour la collectivité. Le bénéfice le plus immédiatement visible probablement est le taux de guérison associé à la garantie d'achèvement du traitement. Un autre bénéfice tout aussi important est l'apparition bien moins fréquent d'une pharmacorésistance, car l'observation directe supprime la possibilité pour le patient d'interrompre volontairement ou involontairement la prise d'un ou plusieurs médicaments, interruption susceptible d'entraîner l'émergence de bacilles résistants à ce ou ces médicaments (voir « Comment la pharmacorésistance se développe-t-elle ? », page). En outre, comme l'agent de santé et le patient sont en contact étroit et continu, le premier peut identifier et prendre en charge rapidement les éventuels effets secondaires et leurs complications, notamment pendant la phase initiale critique du traitement. De plus, la fréquence des contacts avec la personne qui dispense le traitement réduit le temps écoulé entre une interruption éventuelle de la prise et l'intervention pour réintégrer le patient, qui passe d'un mois dans le cas d'une autoadministration à un jour à peine, dans celui de la chimiothérapie sous observation directe. L'observance inconditionnelle du traitement réduit encore la propagation de l'infection dans la collectivité et par conséquent la charge de morbidité et le développement de nouveaux cas de tuberculose.

Plusieurs analyses ont montré que le surcroît de dépenses programmatiques et de personnel occasionné par la chimiothérapie sous observation directe était plus que compensé par les économies sur les coûts de retraitement et sur les coûts de traitement des cas pharmacorésistants et des nouveaux cas de tuberculose (parmi lesquels de nombreuses pharmacorésistances), qu'il faudra supporter si le traitement n'est pas délivré sous observation directe (*1-3*). Les patients qui manifestent une réticence à poursuivre le traitement sont immédiatement identifiés, ce qui permet à la collectivité de mettre au point d'autres solutions pour les soigner. Il importe que les agents de santé s'assurent de l'ingestion par chaque patient des médicaments qui lui sont fournis. Pour cela, il faut lui donner un verre d'eau ou de thé pour l'aider à avaler. Il est également conseillé, en tant que bonne pratique, de parler au patient pendant plusieurs minutes après la prise des médicaments : cela renforce le lien entre patient et le prestateur et permet de s'assurer que les comprimés sont effectivement avalés. La chimiothérapie sous observation directe suppose que *chaque dose* soit prise sous surveillance directe et la commodité de cette opération pour le patient conditionne grandement son succès.

Références

1. Weis SE et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1994, 330:1179–1184.
2. Frieden TR et al. Tuberculosis in New York City – turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229–233.
3. Moore RD et al. Cost-effectiveness of directly observed versus self-administered therapy for tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1996, 154: 1013–1019.

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition précédente par K. Toman.

[2] Professeur de médecine et de médecine préventive, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO, Etats-Unis d'Amérique.

39. Quelles sont les raisons des échecs thérapeutiques et que peut-on faire pour éviter une issue insatisfaisante du traitement ?[1]

F. Luelmo[2]

Les malades tuberculeux ont d'excellentes chances de guérison, surtout s'ils n'ont pas reçu d'antituberculeux auparavant et ne sont pas infectés par le VIH. Les chimiothérapies de courte durée peuvent permettre d'obtenir un taux de guérison supérieur à 95 % chez les patients n'ayant pas été traités antérieurement. Dans la pratique néanmoins, ce taux de succès est rarement atteint. Les principaux motifs d'échec sont l'arrêt prématuré du traitement (défaillance) et l'irrégularité dans la prise médicamenteuse, la prescription d'un schéma thérapeutique inadapté, la présence d'une pharmacorésistance, le retard dans la mise en route du traitement, le décès du patient par sida et la toxicité pharmacologique.

Interruption précoce du traitement et irrégularité dans la prise médicamenteuse

Les deux causes de loin les plus importantes d'issue thérapeutique insatisfaisante sont l'interruption précoce et l'irrégularité de la prise médicamenteuse, qui résultent souvent :

- d'un accès insuffisant aux établissements de soins (raisons géographiques ou économiques, horaires d'ouverture limités ou peu pratiques, prestateurs de service peu accueillants) et de la perte de revenu résultante pour le malade ;

- d'un approvisionnement irrégulier en antituberculeux, amenant à la prise d'une monothérapie et à une perte de confiance dans l'établissement de soins ;

- d'une mauvaise orientation du malade en matière de durée du traitement ; et

- de la tendance inévitable chez les malades à oublier de prendre leurs médicaments et à arrêter leur traitement dès qu'ils se sentent mieux (voir « Quelle est la fréquence de l'interruption prématurée par les malades de leur traitement ? », page).

Les malades présentent aussi, dans des proportions variables, des problèmes connexes, tels qu'une dépendance à l'alcool ou aux médicaments, qui interfèrent avec l'observance du traitement et exigent des stratégies spéciales adaptées à chaque individu (*1*).

Schémas thérapeutiques inadaptés

Certains schémas thérapeutiques inadaptés, plus couramment prescrits dans des cabinets médicaux privés (*2*), augmentent le risque d'échec thérapeutique et de rechute. Seuls des schémas thérapeutiques ayant fait la preuve de leur efficacité dans le cadre d'essais cliniques contrôlés et adaptés aux conditions opérationnelles – en termes d'association médicamenteuse, de posologie, de périodicité et de durée d'application – doivent être utilisés (*3*).

Pharmacorésistance

Dans la plupart des pays, la pharmacorésistance est la cause principale d'échec thérapeutique. Par exemple, même dans le cas d'un programme peu performant, avec un taux de multirésistance primaire de 10 %, l'incapacité à guérir les malades résulte le plus souvent des défaillances de patients exempts de tuberculose multirésistante (*4*). Dans les pays ayant récemment amélioré la prise en charge de la tuberculose, la pharmacorésistance peut être une cause importante d'échec thérapeutique et de décès, en particulier lorsque les souches sont résistantes aux deux principaux antituberculeux bactéricides, l'isoniazide et la rifampicine (souches multirésistantes). Cette pharmacorésistance se développe en présence de schémas thérapeutiques inadaptés et d'une prise irrégulière des médicaments et comme conséquence de programmes mal organisés (voir « Quelle est l'origine des tuberculoses pharmacorésistantes ? », page). Les souches multirésistantes peuvent se transmettre dans une collectivité ou un environnement clos et remplacer les souches sensibles, d'où l'incapacité des antituberculeux de première intention à obtenir des taux de guérison élevés.

Retard de diagnostic

Un retard dans le diagnostic et la mise en route du traitement peut entraîner une aggravation de la maladie et un risque de décès. Les retards sont habituellement dus au manque d'accès aux soins de santé et aux

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition précédente par K. Toman.

[2] Consultant, Programmes de lutte antituberculeuse, Genève, Suisse.

obstacles pour bénéficier de ces soins (tels que perte de revenu, coûts des consultations, des tests diagnostiques et du traitement et également nécessité de nombreuses visites par le malade), à la connaissance ou à l'identification insuffisantes des symptômes, au peu de promotion des services disponibles, au temps nécessaire pour obtenir des réponses diagnostiques de la part des systèmes de santé (résultats de laboratoire, décision médicale, etc.).

Sida

L'infection par le VIH accroît la probabilité pour les malades de décéder pendant le traitement, souvent de causes autres que la tuberculose (voir « En quoi le traitement contre la tuberculose des personnes infectées par le VIH diffère-t-il d'une chimiothérapie antituberculeuse classique ? », page). Le pronostic dépend du degré d'immunodépression. Les éventuelles comorbidités chez les patients atteints du sida, ainsi que le traitement antirétroviral, peuvent compliquer le traitement antituberculeux et par ailleurs, la détérioration et le pronostic défavorable associés aux infections à VIH peuvent entamer la motivation des malades à poursuivre le traitement antituberculeux, d'où des prises médicamenteuses irrégulières et des défaillances. Une bonne coordination entre les prestateurs de soins antituberculeux et de soins liés au VIH/sida est nécessaire pour faire face à la tuberculose parmi d'autres maladies associées au VIH, qui compliquent l'évolution de l'infection par ce virus.

Toxicité pharmacologique

Les effets toxiques d'un médicament peuvent conduire à un échec thérapeutique et parfois à un décès du malade si celui-ci ne reçoit pas rapidement des soins adaptés. Les modifications du traitement imposées par l'apparition d'une toxicité conduisent dans certains cas à prolonger sa durée, notamment chez les patients âgés. Un épisode d'hépatite ou d'hypersensibilité peut aussi compliquer la prise en charge de la tuberculose.

Prévention des issues défavorables du traitement

Il est possible de limiter les échecs thérapeutiques par :

- Une décentralisation du traitement dans des établissements de soins locaux ou dans la collectivité, avec le concours d'agents de santé ou de volontaires communautaires formés et supervisés, aussi près que possible du domicile des malades ou de leur lieu de travail et avec des horaires pratiques. Il convient de donner au malade la possibilité de choisir la personne qui assurera l'observation directe du traitement et le lieu de cette opération. Il incombe au système de santé de faciliter l'accès au traitement pour les malades, d'informer ceux-ci de la durée de la chimiothérapie et de ce qu'ils ont à faire en cas de changement d'adresse, et également de les retrouver et de les ramener rapidement à l'établissement des soins s'ils ne s'y présentent pas pour y recevoir leur traitement. Un système doit être en place pour transférer les malades des centres de diagnostic aux établissements de soins, des hôpitaux aux services ambulatoires et d'une zone géographique à une autre, ainsi que pour suivre leur arrivée et l'issue du traitement.

- Un approvisionnement régulier en antituberculeux de bonne qualité et gratuits pour les malades, avec des réserves suffisantes. Un approvisionnement sous forme de lots contenant les médicaments nécessaires au traitement complet de chaque malade prévient le détournement de ces médicaments pour un autre malade en cas d'épuisement des stocks, qui entraînerait une interruption du traitement.

- L'observation directe de la prise médicamenteuse, qui permet de s'assurer que le malade prend tous ses médicaments, de renforcer les contacts entre celui-ci et le système de santé et de réduire le temps écoulé entre l'interruption du traitement et les interventions pour qu'il reprenne (voir « Quels sont les mérites de la chimiothérapie sous observation directe ? », page).

- L'utilisation de schémas thérapeutiques standard appropriés, notamment par les prestateurs du secteur privé. Il faut débuter les schémas thérapeutiques avec quatre antituberculeux chez les nouveaux cas (ou avec trois antituberculeux chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire à frottis négatifs ou de formes non sévères de tuberculose extrapulmonaire) et avec cinq antituberculeux au moins chez les patients déjà traités auparavant. Les Etats doivent sélectionner les schémas thérapeutiques standard nationaux d'après les données d'efficacité et l'expérience opérationnelle et s'assurer que ces schémas sont utilisés par les prestateurs du secteur public comme par ceux du secteur privé, qu'ils sont suivis par les malades et aboutissent aux issues attendues (voir « Comment prévenir l'émergence d'une pharmacorésistance ? », page).

- L'utilisation d'associations médicamenteuses en proportions fixes, qui garantissent que le patient prend « tout ou rien » de sa prescription, facilite cette dernière et améliore l'acceptation par le malade.

- L'accélération du diagnostic à travers l'information de la collectivité concernant les symptômes, l'amélioration de l'accès aux soins, la mise en place de procédures efficaces pour le recueil et le rapport des résultats de frottis et le dépistage des patients se présentant dans les établissement de soins pour une raison quelconque, avec des symptômes respiratoires.

- La prévention des infections à VIH, ainsi que le diagnostic précoce et la prise en charge adaptée des malades tuberculeux infectés par le VIH (*5*).

Ainsi, une délivrance bien organisée et un traitement bien administré sont la clé du succès thérapeutique (*6*). Même les meilleurs schémas thérapeutiques disponibles obtiendront un faible taux de succès si les services thérapeutiques ne s'efforcent pas prioritairement de faciliter l'accès aux soins pour les malades et de s'assurer qu'ils prennent leurs médicaments.

Références

1. *WHO Expert Committee on Tuberculosis. Ninth report*. Geneva,World Health Organization, 1974 (WHO Technical Report Series, No. 552).
2. Upplekar M, Pathania V, Raviglione M. Private practitioners and public health: weak links in tuberculosis control. *Lancet*, 2001, 358:912–916.
3. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva,World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
4. Primary multidrug-resistant tuberculosis – Ivanovo Oblast, Russia, 1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1999, 48:661–664.
5. Harries AD,Maher D. *TB/HIV: a clinical manual.* Geneva,World Health Organization, 1996 (document WHO/TB/96.200).
6. Fox W. General considerations on the choice and control of chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47:51–71.

40. Quels sont les mérites et les inconvénients des associations d'antituberculeux en proportions fixes ?

K. Laserson[1] et M. Iademaco[2]

L'efficacité de la lutte antituberculeuse repose principalement sur un approvisionnement fiable en antituberculeux de qualité et sur leur délivrance gratuite aux malades. Des associations en proportions fixes intégrant un ou plusieurs antituberculeux en proportions fixes dans un comprimé, sont utilisées depuis la fin des années 1980 et ont été homologués dans plus de 40 pays (*1*). On emploie depuis longtemps des associations à base d'isoniazide et de thioacétazone et aussi couramment une association à base d'isoniazide et d'éthambutol. Pour les chimiothérapies de courte durée, les deux préparations de ce type les plus courantes sont l'association isoniazide/rifampicine/pyrazinamide, utilisée pendant la phase intensive du traitement, et l'association isoniazide/rifampicine, souvent employée dans la phase d'entretien. On fait appel de plus en plus à une association en proportions fixes comprenant quatre antituberculeux, l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol (*2*) ; la liste modèle OMS des médicaments essentiels recense certaines de ces associations sous forme de formulations spécifiques.

Les associations en proportions fixes peuvent offrir les avantages suivants (*2-4*) :

- La probabilité d'émergence d'une pharmacorésistance peut être diminuée du fait de la présence de plusieurs antituberculeux dans l'association (*5-7*). L'emploi d'une telle association prévient l'application néfaste d'une monothérapie (traitement par un seul antituberculeux). De plus, en cas d'interruption du traitement (due à une défaillance du patient ou de l'approvisionnement en médicaments), tous les antituberculeux sont arrêtés, ce qui prévient la sélection d'organismes résistants.

[1] Epidémiologiste, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GE, Etats-Unis d'Amérique.
[2] Directeur adjoint pour la science, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GE, Etats-Unis d'Amérique.

- L'utilisation de telles associations fait intervenir moins de produits et permet aux cliniciens des prescriptions plus précises. Elle peut en particulier aider les cliniciens peu familiarisés avec les recommandations nationales concernant le traitement de la tuberculose. En outre, la quantité de chaque médicament dans l'association étant invariable, les erreurs de posologie seront probablement moins nombreuses.

- Ces associations permettent aussi de simplifier l'achat, la gestion et la distribution des médicaments. Le nombre de comprimés à commander et à gérer est moindre, d'où une distribution et un stockage au niveau local plus faciles. L'utilisation des associations peut donc apporter un gain d'efficacité.

- Les schémas thérapeutiques utilisant des associations en proportions fixes sont plus simples à suivre pour les malades (diminution du nombre de comprimés) et peuvent conduire à une meilleure observance du traitement (*8, 9*).

- La rifampicine est fréquemment utilisée pour traiter les infections et de nombreux pays la commercialisent sans ordonnance. Son emploi dans les associations en proportions fixes pourrait faire diminuer ses usages inappropriés contre d'autres infections et préserver ainsi son efficacité dans le traitement de la tuberculose.

Toutefois, l'utilisation des associations en proportions fixes ne garantit ni que le malade ingérera le nombre voulu de comprimés, ni qu'il achèvera son traitement. Une prise en charge efficace des cas, y compris l'observation directe du traitement dans le cadre de la stratégie DOTS, reste essentielle (*2, 3*).

Les associations en proportions fixes peuvent comporter les inconvénients suivants (*2-4*) :

- La biodisponibilité (quantité de médicament ingérée absorbée dans le sang) de la rifampicine peut diminuer du fait de sa combinaison avec d'autres médicaments dans l'association en proportions fixes (*10-13*). L'utilisation de telles associations,

notamment lorsqu'elles contiennent trois ou quatre antituberculeux, peut donc entraîner une baisse des taux plasmatiques de rifampicine, d'où d'éventuels échecs thérapeutiques ou rechutes et/ou l'émergence de souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes à la rifampicine (*14*). Cependant, si les associations sont produites conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), elles sont équivalentes aux médicaments qui les composent sous forme de préparations simples (*15-17*). On n'utilisera que les associations en proportions fixes pour lesquelles des études de biodisponibilité ont été réalisées chez l'homme (*7, 18*). L'homologation d'une association au niveau national devra exiger que sa biodisponibilité ait été attestée (*17, 19*). Toutefois, même si la biodisponibilité d'une association est prouvée au cours du processus d'autorisation ou de soumission, il n'existe souvent pas de mécanisme systématique pour garantir que tous les lots suivants offriront une biodisponibilité suffisante. Les structures réglementaires permettant de surveiller convenablement l'application des bonnes pratiques de fabrication et de garantir celle de normes de biodisponibilité pour les associations en proportions fixes (qu'elles soient importées ou fabriquées dans le pays) sont insuffisantes dans la plupart des pays (*20*). En outre, peu de laboratoires de part le monde sont officiellement habilités à pratiquer des tests de biodisponibilité (*21*).

- L'efficacité opérationnelle de l'utilisation des associations peut ne pas être optimale car les doses nécessaires au traitement ne sont pas toujours identiques pour tous les malades. Des ajustements en fonction du poids sont souvent nécessaires ; les formes galéniques recommandées par l'OMS facilitent un tel ajustement. D'éventuels effets secondaires peuvent aussi imposer une modification de la posologie. Par conséquent, tout programme de lutte antituberculeuse utilisant des associations en proportions fixes doit aussi fournir des antituberculeux sous forme individuelle, destinés à être employés par les spécialistes de la tuberculose dans des circonstances particulières.

- Il existe différentes formulations d'associations en proportions fixes, faisant intervenir diverses combinaisons médicamenteuses et divers dosages ; si un pays utilise plus d'une formulation, des confusions et des erreurs de posologie peuvent se produire. Les seules formulations utilisées dans un pays doivent être celles recommandées par l'OMS et l'UICT. Le programme national de lutte antituberculeuse doit faire en sorte que l'homologation des autres formulations soit retirée par les autorités de réglementation pharmaceutique.

- Il y a un risque théorique que la disponibilité en vente libre d'associations en proportions fixes de trois ou quatre antituberculeux, comme c'est le cas dans de nombreux pays, entraîne le développement d'une utilisation à mauvais escient des antituberculeux. Dans certaines zones, les associations en proportions fixes ont fait l'objet d'une promotion en tant qu'alternative à la lutte antituberculeuse efficace, ce qui risque de porter préjudice au programme. La prise d'un nombre de comprimés de l'association inférieur à celui recommandé peut faire que les bacilles sont exposés à une concentration subinhibitrice pour plusieurs antituberculeux. Une étude comparant des malades traités par une association autoadministrée à d'autres recevant un traitement sous observation directe a relevé des taux de rechute plus élevés dans le groupe sous association en proportions fixes autoadministrée (*22*).

- Lorsqu'on utilise une association en proportions fixes de trois ou quatre antituberculeux pendant la phase intensive du traitement, il faut administrer une association différente, comprenant deux antituberculeux, dans la phase d'entretien. Des confusions ou des erreurs de la part des patients ou des médecins peuvent se produire.

- Les petits fabricants locaux peuvent ne pas être mesure de produire des associations en proportions fixes, notamment celles comportant quatre antituberculeux, d'où un risque de

disparition de la concurrence et d'augmentation des prix, à moins qu'il existe un approvisionnement international en ces médicaments. Un pays utilisant de telles associations devra fournir une formation supplémentaire concernant l'achat des antituberculeux, des recommandations thérapeutiques et des instructions à l'intention des malades et des distributeurs (*3*).

Bien qu'il y ait des avantages potentiels à utiliser des associations en proportions fixes, ceux-ci peuvent être difficiles à démontrer compte tenu des contraintes opérationnelles, programmatiques et réglementaires. Il est probable que l'usage de ces associations va s'étendre plus largement, notamment dans les pays qui importent des antituberculeux ; il serait donc impératif de mesurer leur impact. Chaque pays doit soigneusement peser leurs avantages, leurs inconvénients et le rôle qui leur revient dans son programme de lutte antituberculeuse.

Références

1. Norval P et al. Estimate of the global market for rifampicin-containing fixed-dosecombination tablets. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3: S292–S300.
2. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva,World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2002.313).
3. *Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis: report of an informal meeting held in Geneva, Tuesday 27 April 1999*. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/CDC/CPC/TB/99.267).
4. Blomberg B et al. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79:61–68.
5. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during shortcourse chemotherapy for tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:10–15.
6. Moulding T, Putt A, Reichman L. Fixed-dose combinations of tuberculosis medications to prevent drug resistance. *Annals of Internal Medicine*, 1995, 122:951–954.
7. The promise and reality of fixed-dose combinations with rifampicin. A joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and the Tuberculosis Programme of the World Health Organization. *Tubercle and Lung Disease*, 1994, 75:180–181.
8. Acceptability, compliance, and adverse reactions when isoniazid, rifampin, and pyrazinamide are given as a combined formulation or separately during three-times-weekly antituberculosis chemotherapy. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1989, 140:1618–1622.
9. Wolde K et al. Fixed dose combination short course chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Ethiopian Medical Journal*, 1992, 30:63–68.
10. Acocella G. Human bioavailability studies. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1989, 64:38–40.
11. Acocella G. Studies of bioavailability in man. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1989, 64:40–42.
12. Fox W. Drug combinations and the bioavailability of rifampicin. *Tubercle*, 1990, 71:241–245.

13. Pillai G et al. Recent bioequivalence studies on fixed-dose combination anti-tuberculosis drug formulations available on the global market. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S309–S316.
14. Long MW, Snider DE, Farer LS. US Public Health Service cooperative trial of three rifampicin–isoniazid regimens in treatment of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1979, 119:879–894.
15. Acocella G et al. Comparative bioavailability of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide administered in free combination and in a fixed triple formulation designed for daily use in tuberculosis chemotherapy. I. Single-dose study. *American Review of Respiratory Disease*, 1988, 138:882–885.
16. Acocella G et al. Comparative bioavailability of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide administered in free combination and in a fixed triple formulation designed for daily use in antituberculosis chemotherapy. II. Two-month, daily administration study. *American Review of Respiratory Disease*, 1988, 138:886–890.
17. Panchagnula R et al. Evaluation of rifampicin bioequivalence in fixed-dose combinations using the WHO/IUATLD recommended protocol. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:1169–1172.
18. Assuring bioavailability of fixed-dose combinations of anti-tuberculosis medications. A joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and the World Health Organization. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S282–S283.
19. Fourie PB. Proposed minimum registration requirements for fixed-dose combination anti-tuberculosis drugs. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S362–S367.
20. Trébucq A, Caudron JM, Pinel J. Requirements for anti-tuberculosis drug tender requests. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S358–S361.
21. Ellard GA. The evaluation of rifampicin bioavailabilities of fixed-dose combinations of anti-tuberculosis drugs: procedures for ensuring laboratory proficiency. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S322–S324.
22. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 143:707–712.

41. Comment la pharmacorésistance se développe-t-elle ?

K. Toman[1]

De multiples observations cliniques et travaux de laboratoire, ainsi que des études expérimentales très complètes, nous ont apporté beaucoup de connaissances sur la manière dont la pharmacorésistance se développe, sur son importance clinique et épidémiologique et sur la manière de la surmonter ou de la prévenir.

Le phénomène de résistance aux médicaments a été décelé peu après l'introduction de la streptomycine dans le traitement de tuberculose humaine. On a observé que, lorsque ce médicament était donné seul, il se produisait au début une amélioration frappante des symptômes du malade, accompagnée d'une diminution rapide du nombre des bacilles dans les expectorations, mais qu'habituellement, ce nombre augmentait bientôt à nouveau, avec, par la suite, une aggravation de l'état du malade. On a constaté que les bacilles isolés à partir des expectorations des malades ayant reçu de la streptomycine seule pendant quelques mois étaient résistants à ce médicament, c'est-à-dire que ces bacilles, loin d'être tués, continuaient à se développer in vitro en présence de fortes concentrations de streptomycine.

Une explication fut bientôt trouvée grâce à une expérience simple (*1*). Des expectorations provenant de malades n'ayant jamais reçu de streptomycine ont servi à ensemencer des milieux contenant diverses concentrations de ce médicament. Dans un grand nombre des cultures, quelques colonies sont apparues dans des milieux renfermant une concentration inhibitrice de streptomycine (5-10 µg/ml). Il était évident que certains des bacilles présents dans la population bactérienne devaient avoir été résistants à la streptomycine bien qu'ils n'aient jamais été en contact avec ce médicament auparavant. On a également observé que plus la population bactérienne était nombreuse, plus la probabilité d'y trouver des bacilles résistants (mutants) était élevée.

On a en outre remarqué que, pendant le traitement des malades avec la streptomycine seule, la proportion de bacilles

[1] Décédé.

pharmacorésistants s'accroissait rapidement. Au bout de 12 semaines de traitement, le nombre de colonies dénombrées sur des milieux contenant 100 ou 1000 µg/ml de streptomycine se rapprochait du nombre de colonies se développant sur des milieux témoins, ne contenant pas ce médicament.

Cette expérience a montré que, pour un antituberculeux donné, les populations bactériennes très nombreuses contiennent une minuscule proportion de bacilles qui sont insensibles ou à peine sensibles, à ce médicament, avant même son administration. Alors que les bacilles sensibles sont tués par l'antituberculeux, les quelques bacilles résistants survivent et se multiplient et leurs descendants non sensibles, générations après générations, remplacent les bacilles sensibles. Ainsi, la pharmacorésistance cliniquement pertinente est le résultat d'un processus de sélection.

Chez un patient infecté par une souche initialement résistante à l'isoniazide, le traitement par ce médicament plus de la rifampicine seule pendant la phase intensive peut permettre la croissance sélective de quelques bacilles présentant ou susceptibles de développer une résistance à la rifampicine. Ainsi le traitement par un seul antituberculeux efficace peut amener la souche du malade à devenir de plus en plus pharmacorésistante, comme le montre la Figure 15.

Figure 15

Traitement constituant en fait une monothérapie chez un malade dont les isolements étaient au départ résistants à l'isoniazide (H) et sensibles à la rifampicine (R)

Le traitement inapproprié par deux antituberculeux seulement (H et R) a conduit au développement d'une résistance à la rifampicine, qui s'est suivi d'une détérioration clinique. L'adjonction, à mauvais escient, d'un seul antituberculeux supplémentaire (pyrazinamide, Z) à un schéma thérapeutique en échec a entraîné l'apparition d'une résistance au pyrazinamide.

Amélioration clinique Détérioration clinique Adjonction d'un seul antituberculeux

Résistance à l'isoniazide (H)

Résistance à la rifampicine (R)

Références

1. Pyle MM. Relative numbers of resistant tubercle bacilli in sputa of patients before and during treatment with streptomycin. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 1947, 22:465–473.

42. Pourquoi des précautions spéciales sont-elles nécessaires pour protéger la rifampicine ?

A. Vernon[1]

La rifampicine doit être protégée car c'est un antituberculeux stérilisant, jouant un rôle clé dans le traitement de courte durée de la tuberculose (*1*). Avec la rifampicine, le traitement des tuberculoses pharmacosensibles peut être achevé en 6 à 9 mois, selon les antituberculeux qui lui sont associés, avec un taux combiné d'échec et de rechute de moins de 5 %. S'il ne contient pas de rifampicine, le traitement doit généralement être administré pendant au moins 12 mois pour obtenir de faibles taux d'échec et de rechute. La résistance à la rifampicine entraîne une augmentation substantielle des taux d'échec et de rechute lorsqu'on utilise des schémas thérapeutiques standard comportant trois ou quatre antituberculeux (*2*). Dans les essais menés par le British Medical Research Council, la résistance initiale à la rifampicine était associée à un taux d'échec de 45 % pendant le traitement ; en outre, la moitié des malades restants avaient rechuté, d'où un taux global d'issue défavorable du traitement de 72 % (*3*). Ces résultats contrastent fortement avec ceux obtenus pour les malades présentant une résistance initiale à l'isoniazide et/ou à la streptomycine, exposés dans le Tableau 48.

En présence d'une résistance à la rifampicine, le traitement antituberculeux par un schéma thérapeutique praticable doit durer au minimum 12 à 15 mois. S'il existe également une résistance à l'isoniazide (tuberculose multirésistante), le traitement devra probablement durer 18 à 24 mois.

On peut s'attendre à l'apparition d'une résistance à un antituberculeux quel qu'il soit (y compris la rifampicine) si ce médicament est utilisé seul. Cette apparition a été décrite pour la première fois avec la streptomycine en 1947 comme le phénomène « fall and rise » (chute et remontée du nombre de bacilles) [voir « Que signifie le phénomène « fall and rise » (chute et remontée du nombre de bacilles) et quel mécanisme intervient dans les « schémas séquentiels » ? », page]. Une telle pharmacorésistance

[1] Epidémiologiste, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GE, Etats-Unis d'Amérique.

peut se développer après l'administration sur une période relativement courte d'une monothérapie, en particulier chez des malades porteurs d'un grand nombre de bacilles activement répliquants (par exemple chez ceux atteints d'une tuberculose active étendue ou d'un état d'immunodépression grave, tel que celui provoqué par le sida). Il faut également s'attendre au développement d'une résistance similaire si l'un seulement des antituberculeux du schéma thérapeutique est efficace (en raison de la résistance préexistante aux autres composants du schéma). Le développement d'une résistance comme conséquence de l'adjonction d'un seul antituberculeux supplémentaire à un schéma thérapeutique en échec a aussi été décrite (*4*).

La plupart des cas de résistance à la rifamycine font intervenir des mutations de certains domaines critiques du gène rpoB de *Mycobacterium tuberculosis* (*5*). Ce mécanisme de médiation de la résistance est commun à toutes les rifamycines et à ce jour, il apparaît que la résistance à l'une quelconque d'entre elles implique une résistance à tous les membres de cette classe de médicaments.

Tableau 48

Réponse des patients présentant une résistance initiale à la rifampicine, à l'isoniazide et/ou à la streptomycine seulement, ou encore sans aucune pharmacorésistance initiale[a]

Résistance initiale	*Echecs au cours du traitement*		*Rechutes après le traitement*	
	Evalués	*Echecs*	*Evalués*	*Rechutes*
Rifampicine[b]				
Isoniazide et/ou streptomycine				
Absence de résistance				

[a] Source : Référence *3*.
[b] Un malade résistant à R seulement, un autre à HR et sept à HRS.

C'est quand un antituberculeux est librement disponible et qu'il peut être prescrit par des praticiens inexpérimentés ou utilisé dans le cadre d'une automédication par les malades que son usage isolé est le plus courant. Une résistance à la rifampicine est aussi apparue quelques rares fois chez des malades du sida prenant de

la rifabutine comme prophylaxie contre *Mycobacterium avium intracellulare* (*6*). Ce type de problème peut être prévenu en :

- limitant l'accès à la rifampicine et aux médicaments apparentés (rifabutine, rifapentine) aux seuls programmes de lutte antituberculeuse (comme cela se pratique dans certains pays en développement, disposant de programmes qui fonctionnent bien) ou aux praticiens autorisés ou expérimentés (comme dans de nombreux pays développés et en développement) ; et/ou

- faisant en sorte que la rifampicine ne soit disponible que sous forme d'association en proportions fixes, dans des formulations contenant aussi de l'isoniazide, si bien que le composant rifampicine ne peut être administré seul (voir « Quels sont les mérites et les inconvénients des associations en proportions fixes ? », page) (*7*).

Les conséquences des restrictions imposées à la rifamycine sont minimales, car la rifampicine et les médicaments apparentés ont peu d'autres indications pour lesquelles ils sont des médicaments de choix. La rifampicine est parfois indiquée pour le traitement de certaines infections à staphylocoques profondément ancrées et pour la prévention des maladies à méningocoques. La rifabutine est utile en seconde intention pour prévenir et traiter les infections à *Mycobacterium avium intracellulare* liées au VIH disséminées. Les rifamycines doivent rester disponibles pour d'autres indications.

Références

1. Mitchison DA. Basic concepts in the chemotherapy of tuberculosis. In: Gangadharam PRJ, Jenkins PA, eds.Mycobacteria.Vol. 2, Chemotherapy.New York,Chapman & Hall, 1998:15–50.
2. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. Journal of the American Medical Association, 2000, 283:2537–2545.
3. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. American Review of Respiratory Disease, 1986, 133:423–430.
4. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis: common errors and their association with acquisition of drug resistance. Journal of the American Medical Association, 1993, 270:65–68.
5. Miller LP, Crawford JT, Shinnick TM. The rpoB gene of *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1994, 38:805–811.
6. Bishai WR et al. Rifampin-resistant tuberculosis in a patient receiving rifabutin prophylaxis. New England Journal of Medicine, 1996, 334:1573–1576.

7. Blomberg B et al. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. Bulletin of the World Health Organization, 2001, 79:61–68.

43. Quels sont les différents types de pharmacorésistance ?[1]

M. Espinal[2]

La résistance primaire est due à l'infection par une souche résistante, provenant d'un malade ayant acquis une résistance comme conséquence d'un traitement inadapté. Ainsi, un malade présentant une résistance primaire à un médicament n'a jamais pris ce médicament auparavant, mais l'individu source de l'infection doit l'avoir fait. La résistance acquise apparaît chez un malade exposé à un seul antituberculeux du fait de l'incapacité du programme à garantir l'observance du traitement ou de la prise sélective des médicaments, d'un approvisionnement irrégulier en antituberculeux, d'une mauvaise qualité des médicaments, d'une prescription inappropriée ou de l'ingestion rare ou irrégulière du traitement. La croissance des bacilles sensibles à ce médicament est éliminée, mais la multiplication des organismes résistants se poursuit.

Dans le cadre des enquêtes sur la fréquence de la résistance primaire, comme dans celui des pratiques cliniques, il est difficile de déterminer si une résistance est primaire, car les malades eux-mêmes peuvent l'ignorer ou nier qu'ils ont reçu antérieurement un traitement contre la tuberculose. Il est donc préférable d'utiliser l'expression « pharmacorésistance chez les nouveaux cas de tuberculose ». Cette notion est définie comme la présence de souches résistantes de *Mycobacterium tuberculosis* chez des malades n'ayant jamais reçu d'antituberculeux ou ayant reçu ce type de médicaments pendant moins d'un mois.

Le terme « pharmacorésistance acquise » suppose que le malade est initialement porteur d'organismes sensibles ayant développé une résistance au cours du traitement. En pratique, dans la plupart des régions du monde où la tuberculose est courante, on ne dispose pas de données fiables de pharmacosensibilité avant le traitement. En outre, des éléments épidémiologiques laissent à penser que, dans certains contextes, les patients précédemment traités et présentant une pharmacorésistance étaient déjà porteurs initialement d'une pharmacorésistance primaire (*1*). Ainsi, à moins qu'on ne dispose des résultats de tests de pharmacosensibilité

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition antérieure par K. Toman.
[2] Médecin, Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

pratiqués avant le traitement, la pharmacorésistance chez les patients traités antérieurement doit simplement être décrite comme une « pharmacorésistance chez un patient déjà traité ».

Une souche pharmacorésistante « naturelle » est une souche sauvage résistante à un antituberculeux particulier sans jamais avoir été en contact ni avec le malade porteur de bacilles naturellement résistants, ni avec la source d'infection ayant été traitée par ce médicament dans le passé. Ce type de pharmacorésistance a peu d'importance pratique. Les souches sauvages possèdent rarement une résistance naturelle suffisante pour affecter la réponse au traitement standard. Le thioacétazone fait exception à cette règle car, une résistance naturelle à ce médicament peut être courante dans certaines zones (*2*). La résistance naturelle au pyrazinamide est également caractéristique de Mycobacterium bovis (*3*).

Références

1. Frieden TR et al. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:521–526.
2. Thomas KL et al. Identification of tubercle bacilli from Indian patients with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1961, 25:747–758.
3. Zhang Y et al. Role of acid pH and deficient efflux of pyrazionic acid in unique susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *Journal of Bacteriology*, 1999, 181:2044–2049.

44. Que signifie le phénomène « fall and rise » (chute et remontée du nombre de bacilles) et quel mécanisme intervient dans les « schémas séquentiels ? »[1]

M. Espinal[2]

La Figure 16 illustre, dans le cas de l'isoniazide, le phénomène « fall and rise » (chute et remontée du nombre de bacilles), fréquemment observé chez les patients ayant reçu un traitement inadapté (*1, 2*).

Les deux premières colonnes représentent une population bactérienne avant le début du traitement. Les expectorations du patient sont positives par examen microscopique direct et le nombre total de bacilles est de 100 millions (10^8) ou plus, comme c'est souvent le cas dans les cavités de dimension moyenne. Une faible proportion de ces bacilles (peut-être plusieurs centaines) sont des mutants résistants à l'isoniazide, par exemple, aux concentrations auxquelles on trouve habituellement ce médicament dans les cavités (voir « Comment la pharmacorésistance se développe-t-elle ? », page et « Combien de bacilles tuberculeux pharmacorésistants peut-on trouver dans les expectorations des malades n'ayant jamais reçu de chimiothérapie antituberculeuse ? », page).

Après le début du traitement, le nombre total de bacilles chute rapidement (deuxième paire de colonnes). Cependant, c'est la fraction sensible de la population (barres blanches) qui diminue, tandis que la fraction résistante (barres noires) reste pratiquement intacte. Au cours du deuxième mois (troisième paire de colonnes), le nombre total de bacilles continue à baisser aux dépens des organismes sensibles.

Pendant la période suivante (quatrième paire de colonnes), ce nombre total reste à peu près identique. Néanmoins, la structure de la population a fondamentalement changé, les mutants résistants ayant pris le dessus.

Au cours de la période ultérieure, les bacilles résistants, qui possèdent maintenant un avantage biologique, dépassent rapidement en nombre les bacilles sensibles restants (cinquième

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition précédente par K. Toman.
[2] Médecin, Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

paire de colonnes). Au bout du cinquième mois environ (sixième paire de colonnes), les organismes mutants ont complètement remplacé les organismes sensibles : la souche est devenue totalement résistante et le nombre total de bacilles se rapproche du nombre de départ (septième paire de colonnes).

Au départ, les expectorations, contenant des quantités énormes de bacilles, étaient donc positives à l'examen microscopique de frottis. Après le début du traitement, leur teneur en bacilles avait diminué notablement jusqu'à se rapprocher de la limite de détection par microscopie directe – indiquée sur la figure par une ligne horizontale entre 10^4 et 10^5. (Pour trouver environ 10 bacilles acidorésistants dans environ 10 champs d'huile à immersion, le nombre de bacilles par millilitre d'expectorations doit se situer autour de 50 000, c'est-à-dire entre 10^4 et 10^5. Voir Tableau 2, dans la partie « Dans quelle mesure peut-on se fier à la microscopie de frottis ? », page .) Après cela, le contenu bacillaire a continué de baisser : les expectorations sont devenues négatives à l'examen microscopique de frottis et positives à la culture seulement : c'est la « chute ». Au bout d'un certain temps, ce contenu s'est accru à nouveau, les expectorations redevenant positives à l'examen microscopique direct : c'est la « remontée ». Ce qui s'est passé en fait c'est une « chute » des bacilles sensibles et une « montée » des mutants résistants de la souche.

Il est possible de prévenir le phénomène de « fall and rise » en utilisant des schémas thérapeutiques polymédicamenteux appropriés pour traiter la tuberculose. Des schémas thérapeutiques comprenant quatre antituberculeux pendant la phase initiale et deux pendant la phase d'entretien réduisent les risques de sélection de bacilles résistants. Le principe de base des schémas thérapeutiques polymédicamenteux est que les mutants résistants à l'antituberculeux A (par exemple la rifampicine) soient tués par l'antituberculeux B (par exemple l'isoniazide) et les mutants résistants à l'antituberculeux B (isoniazide) soient tués par l'antituberculeux A (rifampicine) (*3*).

Figure 16

Le phénomène de "fall and rise" (chute et remontée du nombre de bacilles)[a]

Organismes sensibles à l'isoniazide
Organismes résistants à l'isoniazide
Frottis +
Culture +
Frottis -
Culture +
Frottis -
Culture -
Début du traitement (isoniazide seul) Semaines de traitement

[a] Source : Références *1* et *2*.

L'émergence d'une résistance à plusieurs antituberculeux, comme conséquence de plusieurs séquences de traitement inadapté, a été récemment dénommé mécanisme des « schémas séquentiels » (*4*). On suppose que la résistance peut apparaître en raison d'irrégularités du traitement, sans monothérapie. La sélection de mutants résistants pourrait se produire après l'administration de différents schémas thérapeutiques, au cours de plusieurs cycles de destruction et de recroissance de bacilles résistants. La résistance pourrait apparaître d'abord à l'égard d'un des médicaments de l'association, puis à l'égard d'un autre, pour donner une souche multirésistante.

Références

1. Crofton J,Mitchison DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal*, 1948, 2:1009–1015.
2. Mitchison DA. Sensitivity testing. In: Heaf F, Rusby NL, eds. *Recent advances in tuberculosis*. London, Churchill, 1968.
3. Iseman MD. Treatment and implications of multidrug-resistant tuberculosis for the 21st century. *Chemotherapy*, 1999, 45:34–40.
4. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:10–15.

45. Combien de bacilles tuberculeux pharmacorésistants peut-on trouver dans les expectorations des malades n'ayant jamais reçu de chimiothérapie antituberculeuse ?[1]

A. Pablos-Mendez[2]

Les mutations génétiques qui confèrent la pharmacorésistance apparaissent spontanément et des bacilles résistants isolés sont présents dans les souches sauvages, c'est-à-dire dans les populations bactériennes normales n'ayant jamais été exposées aux antituberculeux. Ce phénomène a été mis en évidence juste après la découverte de la streptomycine (*1*) et a été observé ultérieurement avec d'autres antituberculeux (*2-5*) (voir « Comment la pharmacorésistance se développe-t-elle ? », page).

La mise en évidence de mutants résistants préexistants est relativement facile. On inocule une souche sauvage de *Mycobacterium tuberculosis* dans des milieux contenant des concentrations d'antituberculeux, par exemple d'isoniazide, de 0 à 5 µg/ml de milieu. Au bout de 14 jours, on constate une croissance abondante sur les milieux ne contenant pas d'isoniazide ou pas plus de 0,05 µg/ml. Les tubes renfermant des concentrations plus élevées de cet antituberculeux restent clairs initialement, mais quelques colonies y apparaissent après trois semaines. Pendant les semaines qui suivent, le nombre de ces colonies augmente et peut atteindre plusieurs centaines, selon la concentration de médicament. Chaque colonie, en règle générale, s'est constituée à partir d'un bacille résistant préexistant dans la souche (sauvage) de départ.

La fréquence des mutants pharmacorésistants dans une souche sauvage dépend de l'origine de cette souche, du type et de la concentration d'antituberculeux et, dans une large mesure, du nombre total de bacilles. Comme le montre le Tableau 49, la probabilité de présence de mutants baisse substantiellement lorsque la population bactérienne diminue. Ainsi, par exemple, dans une population d'un million (10^6) de bacilles tuberculeux, le nombre de mutants résistants à 0,05 µg/ml d'isoniazide se situe entre 20 000 et 40 000 ; dans une population de 100 (10^2) bacilles, ce

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition précédente par K. Toman.
[2] Directeur adjoint, Fondation Rockefeller, New York, Etats-Unis d'Amérique.

nombre est proportionnellement plus faible (0 à 4 seulement pour la même concentration). Ce facteur de dépendance quantitative ou numérique a une grande importance pratique.

Ainsi, des bacilles mutants pharmacorésistants seront présents avant le début du traitement, et notamment dans les lésions abritant de grandes quantités de bacilles tuberculeux, par exemple les cavités pulmonaires de malades non traités. Le nombre de bacilles couramment trouvé dans les cavités (d'environ 2,5 cm de diamètre) est de l'ordre de 100 millions (10^8). A titre de règle empirique, la fréquence des mutants résistants est en moyenne de ~1 sur 106 pour l'isoniazide et de ~1 sur 10^8 pour la rifampicine.

Tableau 49

Nombre moyen de mutants résistants à différents antituberculeux trouvé dans des populations bactériennes sauvages de tailles diverses (déterminé d'après le nombre de colonies après 28 jours et des observations pratiquées sur plus de 50 souches sauvages de bacilles de la tuberculose humaine, sur des milieux de Löwenstein-Jensen contenant des antituberculeux[a])

Concentration d'antituberculeux (µg/ml)	*Nombre de bacilles dans une population bactérienne exposée à l'antituberculeux[b]*			
Isoniazide				
Rifampicine				
Ethambutol				
Pyrazinamide				
Streptomycine				

[a] Source : Références *4-7*.

[b] Les études portant sur la rifampicine nécessitent des nombres beaucoup plus importants de bacilles compte tenu de la moindre fréquence de la résistance spontanée.

Les mutants doublement résistants, qu'on s'attend à trouver à raison de ~1 pour 10^{14} bacilles, ont une probabilité d'occurrence extrêmement faible. Le nombre de bacilles résistants à un antituberculeux quelconque est nettement moins élevé pendant la période de latence, chez les patients exempts de lésion cavitaire et après la phase intensive de traitement.

Le Tableau 50 indique le nombre estimé de mutants résistants dans deux populations bactériennes : l'une contenant 100 millions (10^8) et l'autre 100 000 (10^5) bacilles, se développant en présence de concentrations d'antituberculeux telles que celles atteintes dans les cavités. Les chiffres contenus dans ce tableau prennent une plus grande importance pratique lorsqu'on les applique à des situations réelles. Par exemple, un malade atteint d'une tuberculose cavitaire fortement positive à l'examen microscopique de frottis pourrait être traité par l'isoniazide seul. Comme le montre le Tableau 50, le nombre de mutants résistants à l'isoniazide présents à l'issue du traitement peut être substantiel. Pour une concentration d'isoniazide intracavitaire allant jusqu'à 1 µg/ml, il peut y avoir environ 300 organismes résistants ; pour une concentration de ce même antituberculeux de 0,2 µg/ml, le nombre de mutants résistants peut être de l'ordre de 500, et à la très faible concentration de 0,1 µg/ml, il peut atteindre 4000.

Tableau 50

Nombres estimés de mutants résistants dans des populations de 10^8 et 10^5 bacilles tuberculeux[a]

Schéma thérapeutique	*Concentration d'antituberculeux à l'intérieur des cavités (µg/ml)*		*Nombre de bacilles résistants dans une population de :*	
	Isoniazide	*Streptomycine*	*10^8 bacilles*	*10^5 bacilles*
Isoniazide seul				
Streptomycine seule				
Isoniazide plus streptomycine				

[a] *Source : Références* 4.

Ainsi, les grandes populations intracavitaires contiennent des quantités appréciables de mutants résistants, capables de se multiplier et sur lesquels un antituberculeux unique, par exemple l'isoniazide, sera sans action. Ce résultat explique les fréquents échecs observés lorsqu'on administre une monothérapie à des malades présentant de grands nombres de bacilles dans leurs expectorations [voir « Que signifie le phénomène de « fall and rise » (chute et retombée du nombre des bacilles) et quel

mécanisme intervient dans les « régimes séquentiels ? », page et « Quelles sont les raisons des échecs thérapeutiques et que peut-on faire pour éviter une issue insatisfaisante du traitement ? » ; page].

Cependant, lorsque le malade est traité avec deux antituberculeux actifs (par exemple l'isoniazide et la streptomycine), la situation est très différente (voir la partie inférieure du Tableau 50). Les mutants résistant à l'un des antituberculeux sont en général sensibles à l'autre et vice-versa. Seuls les mutants résistant simultanément aux deux médicaments sont une source de préoccupation. Comme on peut le constater dans la partie inférieure du tableau, de tels mutants doublement résistants ne sont présents que si la concentration d'antituberculeux est exceptionnellement faible. Heureusement, cette situation est rare.

Autre résultat important : lorsque la population bactérienne diminue, par exemple de 10^8 à 10^5, comme cela se produit habituellement après le début d'un traitement efficace (voir la dernière colonne du Tableau 50), la présence de mutants résistants à un antituberculeux est faiblement probable et celle de mutants doublement résistants virtuellement impossible.

Ces résultats indiquent que le traitement par deux antituberculeux efficaces ou plus devrait probablement détruire tout mutant résistant présent. Un traitement médicamenteux approprié, comportant notamment une phase intensive initiale, pourrait réduire si radicalement la population bactérienne totale que le risque d'émergence de nouveaux mutants résistants serait minimal. Ainsi, après la phase initiale intensive, le traitement pourrait être poursuivi de manière moins agressive, par exemple en passant de quatre antituberculeux à deux. Cette hypothèse a été étayée par des preuves expérimentales obtenues avec la tuberculose murine et constitue maintenant la base des schémas thérapeutiques à deux phases en usage à ce jour.

Références

1. Crofton J,Mitchison DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal*, 1948, 4:1009–1015.
2. Canetti G, Saenz A. Sur l'apparition tardive de variantes bacillaires résistantes au cours du titrage de la streptomycino-sensibilité du bacilli tuberculeux. [Late finding of resistant bacilli during testing of tubercle bacilli sensitivity to streptomycin.] *Annales de l'Institut Pasteur*, 1949, 77:611–619.
3. Cohn ML,Middlebrook G, Russell WF Jr. Combined drug treatment of tuberculosis. I. Prevention of emergence of mutant populations of tubercle bacilli resistant to both streptomycin and isoniazid in vitro. *Journal of Clinical Investigation*, 1959, 38:1349–1355.
4. Canetti G, Grosset J. Teneur des souches sauvages de *Mycobacterium tuberculosis* en variants résistants a l'isoniazide et en variants résistants a la streptomycine sur milieu de Loewenstein-Jensen. [Percentage of isoniazid-resistant and streptomycin-resistant variants in wild strains of *Mycobacterium tuberculosis* on Loewenstein-Jensen medium]. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1961, 101:28–46.
5. Canetti G, Le Lirzin M. Some comparative aspects of rifampicin and isoniazid. *Tubercle*, 1968, 49:367–376.
6. Rist N. La resistance de bacilli tuberculeux à la rifampicine. [Resistance of tubercle bacilli to rifampicin.] *Revue de Tuberculose et Pneumologie (Symposium Rifadine)*, 1969, 33bis:33–38.
7. Le Lirzin M, Djurovic V. Étude sur milieu de Loewenstein-Jensen de la composition des souches sauvages de *Mycobacterium tuberculosis* en variants résistants a la rifampicine et en variants résistants al l'éthambutol. [A study of the composition of rifampicin- and ethambutol-resistant variants of wild strains of *Mycobacterium tuberculosis*, cultivated on Loewenstein–Jensen medium]. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1971, 120:531–548.

46. Quelle est l'origine des tuberculoses pharmacorésistantes ?

M. Espinal[1] et T. Frieden[2]

La tuberculose pharmacorésistante est un problème crée par l'homme. L'erreur humaine est le principal facteur associé à la génération de souches pharmacorésistantes de *Mycobacterium tuberculosis* (*1, 2*). La résistance aux antituberculeux est le résultat de mutations chromosomiques indépendantes et spontanées ; les schémas thérapeutiques faisant intervenir plusieurs antituberculeux permettent donc de prévenir l'apparition d'une telle résistance (*3*). Le développement d'une pharmacorésistance est presque toujours la conséquence d'une chimiothérapie inadaptée, qui elle-même peut être due à une erreur médicale (facteurs sanitaires liés au prestateur), à une disponibilité insuffisante des médicaments (facteurs liés à la gestion) ou à l'incapacité du programme de lutte antituberculeuse à obtenir l'observance des patients (*4-7*).

La cause la plus courante de tuberculose pharmacorésistante est sans aucun doute le manque de système correctement organisé pour assurer un traitement efficace (à savoir de programmes nationaux de lutte antituberculeuse) et en particulier de traitements sous observation directe mis en oeuvre avec efficacité. En outre, parmi les erreurs pouvant entraîner la sélection de bacilles résistants figurent la prescription d'un traitement inadapté (*8, 9*) et l'adjonction d'un seul antituberculeux supplémentaire en cas d'échec du schéma thérapeutique, revenant à administrer une monothérapie. Les erreurs de gestion sont notamment le manque de disponibilité de schémas thérapeutiques standardisés, les difficultés rencontrées par les malades démunis pour obtenir tous les médicaments dont ils ont besoin, les pénuries d'antituberculeux et l'utilisation d'antituberculeux (ou d'associations médicamenteuses) dont la biodisponibilité n'est pas prouvée.

L'un des principes de base de la lutte antituberculeuse est que le système de santé, et non le malade, assume la responsabilité de l'achèvement complet de la chimiothérapie de tous les malades qui en ont débuté une. Les arguments éthiques et pragmatiques en

[1] Médecin, Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.
[2] Médecin, Service Halte à la tuberculose, Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde.

faveur de ce point de vue sont que la lutte antituberculeuse en général – et la prévention de la tuberculose pharmacorésistante en particulier – relèvent du bien public. Ce bien public bénéficie non seulement aux individus (en guérissant leur maladie), mais également à la collectivité au sens large, en prévenant les cas de tuberculose et l'émergence d'une pharmacorésistance. Ainsi, les programmes de lutte antituberculeuse doivent reconnaître que l'observance d'une médication autoadministrée est imprévisible et qu'une surveillance du traitement, accessible et acceptable pour le malade et responsable à l'égard du système de santé, doit être mise en place pour assurer la guérison (voir « Quels sont les mérites de la chimiothérapie sous observation directe ? », page). En termes simples, si une pharmacorésistance se développe chez un malade du fait de la prise incorrecte de ses médicaments, la faute légale et éthique et la responsabilité en incombent au système de santé, qui n'a pas su organiser le traitement, y compris l'observation directe, de manière efficace. Un taux élevé de pharmacorésistance a été considéré avec raison dans le passé comme un signe de mauvaises performances du programme.

Une fois que les malades ont acquis une résistance à un antituberculeux, la probabilité qu'ils deviennent de plus en plus résistants sous l'effet d'un traitement inadapté augmente. Ainsi, les souches de bacilles tuberculeux deviennent successivement résistantes à d'autres agents et peuvent manifester progressivement une multirésistance (c'est-à-dire une résistance à l'isoniazide et à la rifampicine au moins).

La meilleure façon de prévenir une pharmacorésistance est de s'assurer de la dispensation de manière efficace de chimiothérapies de courte durée sous observation directe, composées d'antituberculeux de première intention, à l'ensemble des cas de tuberculose nouvellement diagnostiqués. Cette opération doit s'effectuer dans le cadre d'un programme de lutte antituberculeuse bien structuré.

Références

1. Crofton J. Possible causes of the failure of the treatment of pulmonary tuberculosis; how to avoid them. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1980, 55:93–101.

2. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. Common errors and their association with the acquisition of drug resistance. *Journal of the American Medical Association*, 1993, 270:65–68.
3. Cohn ML,Middlebrook G, Russell WF Jr. Combined drug treatment of tuberculosis. I. Prevention of emergence of mutant populations of tubercle bacilli resistant to both streptomycin and isoniazid in vitro. *Journal of Clinical Investigation*, 1959, 38:1349–1355.
4. Barnes PF. The influence of epidemiologic factors on drug resistance rates in tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1987, 136:325–328.
5. Crofton J et al. *Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva,World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/96.210).
6. Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. A social behavioral account of patient adherence. *American Review of Respiratory Disease*, 1993, 147:1311–1320.
7. Pablos-Mendez A et al. Nonadherence in tuberculosis treatment: predictors and consequences in New York City. *American Journal of Medicine*, 1997, 102:164–170.
8. Uplekar M, Pathania V, Raviglione M. Private practitioners and public health: weak links in tuberculosis control. *Lancet*, 2001; 358:912–916.
9. Uplekar M, Pathania V, Raviglione M. *Involving private practitioners in tuberculosis control: issues, interventions and emerging policy framework.* Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.285).

47. Comment peut-on prévenir l'émergence d'une pharmacorésistance ?

T. Frieden[1]

Il est possible de prévenir la pharmacorésistance en utilisant des schémas thérapeutiques appropriés et en s'assurant que ces schémas sont pris correctement.

Un schéma thérapeutique approprié doit toujours contenir au moins deux antituberculeux auxquels l'organisme du malade est sensible. Plusieurs autres considérations doivent être prises en compte. Le pyrazinamide est relativement inefficace pour prévenir l'émergence d'une pharmacorésistance aux antituberculeux qui lui sont associés (*1*). Ainsi, un traitement par un schéma thérapeutique composé d'isoniazide et de pyrazinamide peut conduire à l'émergence de bacilles résistants à l'isoniazide (et par la suite résistants au pyrazinamide), même si l'isolement était initialement sensible à la fois à l'isoniazide et au pyrazinamide. Pendant la phase initiale du traitement, lorsque la charge bactérienne est élevée et que les micro-organismes se multiplient rapidement, il est particulièrement important d'utiliser plusieurs antituberculeux auxquels l'organisme du patient est sensible. Pendant la phase d'entretien du traitement, l'émergence d'une pharmacorésistance est bien moins probable. En raison du rôle essentiel de la rifampicine dans le traitement des cas pris isolément et dans la lutte contre la tuberculose au sein de la collectivité (voir « Pourquoi des précautions spéciales sont-elles nécessaires pour protéger la rifampicine ? », page), il faut toujours utiliser des schémas thérapeutiques appropriés limitant le plus possible le risque d'acquisition d'une résistance, notamment à la rifampicine.

Le choix d'un schéma approprié doit être fait par les autorités nationales, sur la base de recommandations internationales, de données scientifiques provenant d'essais cliniques contrôlés et de la connaissance du schéma de sensibilité du médicament dans la collectivité pour laquelle le traitement est organisé.

L'optimisation des schémas thérapeutiques maximise les chances de guérison tout en réduisant au minimum la complexité, la toxicité,

[1] Médecin, Service Halte à la tuberculose, Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde.

le coût et le risque de développement d'une pharmacorésistance supplémentaire. Cependant, même un schéma thérapeutique optimal est sans intérêt s'il n'est pas utilisé correctement. Un schéma « idéal » est sans grande utilité – voire contreproductif – s'il n'est pas largement accepté et appliqué. L'usage étendu de schémas thérapeutiques appropriés réduit fortement le risque de pharmacorésistance. A cette fin, de nombreux pays font participer des organisations professionnelles (par exemple les sociétés de pneumologie) et les autorités de santé publique à l'établissement d'un consensus sur les schémas thérapeutiques standard recommandables à tous les malades.

Par définition, un schéma thérapeutique est utilisé correctement si les médicaments sont pris selon la bonne posologie, aux moments appropriés et pendant la durée qui convient. Les fortes posologies accroissent la toxicité sans augmentation en proportion de l'efficacité ; les faibles posologies peuvent diminuer l'efficacité et permettre l'émergence d'une résistance. Les antituberculeux de première intention doivent être pris en une seule dose. Répartir ces médicaments en plusieurs doses par jour abaisse leur concentration de pic, d'où une moindre efficacité et un risque qu'apparaisse une pharmacorésistance (*2, 3*).

Les associations d'antituberculeux en proportions fixes pourraient prévenir l'apparition d'une pharmacorésistance en garantissant l'impossibilité de prendre l'un de ces médicaments isolément (voir « Quels sont les avantages et les inconvénients des associations d'antituberculeux en proportions fixes ? », page). Néanmoins, prendre un nombre de comprimés de l'une de ces associations inférieur à celui recommandé peut exposer l'organisme du malade à des concentrations sous-inhibitrices de plusieurs antituberculeux. En outre, la biodisponibilité des médicaments contenus dans ces associations pose parfois problème. Il n'a pas été prouvé que l'utilisation d'associations en proportions fixes diminue le risque de pharmacorésistance.

Le seul moyen de prévenir avec certitude l'apparition d'une pharmacorésistance est d'administrer un schéma thérapeutique approprié sous observation directe. Si elle est correctement mise en oeuvre, l'observation directe garantit la prise des médicaments à

la posologie qui convient, à intervalle de temps approprié et pendant la durée requise (voir « Quels sont les mérites de la chimiothérapie sous observation directe ? », page).

Les régions qui ont appliqué des schémas thérapeutiques standard sous observation directe ont réussi à prévenir le développement de pharmacorésistances, même dans des contextes de forte incidence des infections à VIH (*4-6*).

Références

1. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1979, 76:S771–S781.
2. Tuberculosis Research Centre, Indian Council of Medical Research. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short-course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:40–45.
3. Tuberculosis Chemotherapy Centre,Madras. A concurrent comparison of isoniazid plus PAS with three regimens of isoniazid alone in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1960, 23:535–585.
4. Zhang LX et al. Trend of initial drug resistance of tubercle bacilli isolated from new patients with pulmonary tuberculosis and its correlation with the tuberculosis programme in Beijing. *Tubercle and Lung Disease*, 1995, 76:100–103.
5. Kenyon TA et al. Low levels of drug resistance amidst rapidly increasing tuberculosis and human immunodeficiency virus co-epidemics in Botswana. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:4–11.
6. Churchyard GJ et al. Drug-resistant tuberculosis in South African gold miners: incidence and associated factors. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:433–440.

48. Dans quelle mesure peut-on se fier aux tests de pharmacosensibilité ?[1]

M. Espinal[2]

Il est difficile de réaliser avec exactitude des tests de sensibilité, même quand on dispose de personnel compétent et de laboratoires de haut niveau. Dans les pays où le personnel qualifié et les installations pour exécuter de tels tests sont rares, il est encore plus difficile d'obtenir des résultats exacts.

On a beaucoup appris sur la fiabilité des tests de pharmacosensibilité au cours de la dernière décennie. Une initiative internationale sous la direction de l'OMS et de l'UICTMR a permis d'améliorer nos connaissances sur les performances des laboratoires nationaux et internationaux de référence, en particulier dans de nombreux pays à ressources limitées (*1, 2*). Cette initiative, connue sous le nom de Réseau supranational de laboratoires de référence, a été mise en place pour renforcer la qualité des tests de pharmacosensibilité pratiqués par les laboratoires de référence et pour valider les données d'enquêtes menées dans le cadre du projet mondial OMS/UICTMR pour la surveillance de la résistance bactérienne aux médicaments antituberculeux.

Cinq tournées de contrôle de la bonne exécution des tests ont été effectuées chaque année entre 1994 et 1998 dans le cadre de cette initiative. Un laboratoire coordonnateur a envoyé des souches de référence de *Mycobacterium tuberculosis* à tous les laboratoires supranationaux participants. Il a été demandé à ces laboratoires de déterminer le schéma de sensibilité de ces souches de référence par les méthodes qu'ils utilisent habituellement et de classer les cultures comme résistantes ou sensibles. Les résultats ont été comparés à une « norme » établie à partir de résultats pondérés (c'est-à-dire obtenus par la majorité). Les souches ont ensuite été redistribuées par certains laboratoires supranationaux à plusieurs laboratoires nationaux de référence (sous-réseaux) du monde entier.

Globalement et de manière cumulée, la résistance aux antituberculeux était mesurée avec une sensibilité de 95 %, une

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition antérieure par K. Toman.

[2] Médecin, Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

spécificité de 95 % et une reproductibilité de 96 % (*3*). En 1998, la sensibilité globale pour la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine était de 100 % et la spécificité globale de 99 % et 100 % respectivement. Néanmoins, trois laboratoires supranationaux et certains laboratoires nationaux de référence ont produit des résultats inférieurs à la « norme » (spécificité plus faible), ce qui laisse à penser qu'il existe encore des erreurs de classement préoccupantes de souches sensibles en souches résistantes, même dans les laboratoires hautement qualifiés et dans le cadre des contrôles de bonne exécution des tests pratiqués avec soins. (Ces contrôles de bonne exécution surestiment l'exactitude des résultats des laboratoires par rapport aux analyses de routine, car les laboratoires accordent généralement une attention particulière aux séries d'échantillons analysées pour ces contrôles.)

Bien que les tests de sensibilité se soient considérablement améliorés, il importe de souligner que l'initiative OMS/UICTMR s'applique à la surveillance et non à la pratique clinique. Les enquêtes sont réalisées tous les 3 à 5 ans. Il est encore très rare, dans les pays à ressources limitées, de disposer de données de tests de sensibilité permettant de prendre des mesures cliniques. D'autres restrictions proviennent de la difficulté de réalisation et du manque de fiabilité des tests de sensibilité aux antituberculeux de deuxième intention. En outre, les pays à ressources limitées ne disposent habituellement que d'un seul laboratoire national de référence. Il est évident que ces laboratoires ne seront en mesure de s'occuper de tests de sensibilité à usage clinique qu'en de très rares occasions. Enfin, il convient de garder à l'esprit que la prise de mesures cliniques sur la base de tests de sensibilité non fiables peut être nuisible au patient (voir « Quelles peuvent être les conséquences de résultats faux pour les tests de pharmacosensibilité ? », page). Il est donc souvent judicieux de limiter l'usage des tests de sensibilité aux malades qui ont laissé tomber leur schéma thérapeutique standard de courte durée sous observation directe, car le risque de pharmacorésistance est plus élevé chez ces malades.

Les nouvelles techniques de culture faisant appel à des milieux liquides donnent plus rapidement des résultats, mais elles

comportent parfois un risque accru de contamination croisée des cultures en laboratoire et sont généralement onéreuses. Dans l'avenir, il est possible que des techniques de type moléculaire ou de croissance rapide soient en mesure d'identifier les malades dont les bacilles sont résistants à la rifampicine – à savoir ceux que les schémas thérapeutiques standard n'auront guère de chance de guérir. Actuellement cependant, ces techniques repèrent moins de 80 % des isolements résistants à la rifampicine, sont coûteuses et n'ont pas encore fait leurs preuves.

Références

1. Laszlo A et al. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Laboratory Network: first round of proficiency testing. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:231–238.
2. Pablos-Mendez A et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994–1997. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338:1641–1649.
3. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Report No. 2: prevalence and trends.* Geneva,World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.278).

49. Quelles peuvent être les conséquences de résultats faux pour les tests de pharmacosensibilité ?[1]

M. Espinal[2]

L'obtention de résultats faux aux tests de sensibilité peut avoir les conséquences suivantes :

– une classification erronée des souches ;

– des changements de traitement inutiles ;

– le recours à des antituberculeux de seconde intention, d'où

une plus grande toxicité

une moindre chance de guérison

une prise en charge plus difficile

la nécessité d'une hospitalisation

des examens de laboratoire supplémentaires

des besoins plus importants en personnel

des coûts plus élevés.

Des souches résistantes peuvent être classées par erreur comme sensibles et vice-versa. Le signalement erroné de souches sensibles comme résistantes peut entraîner des modifications inutiles des schémas thérapeutiques et l'introduction d'antituberculeux de seconde intention si on en dispose. Cependant, ces médicaments sont habituellement plus toxiques que ceux employés dans le traitement primaire (*1*). Dans le cadre d'une revue de 14 études portant sur les cultures d'expectorations de plus de 100 patients, on a identifié des cultures faussement positives dans 13 (93 %) des cas (*2*). On peut obtenir une culture faussement positive du fait de la contamination de dispositifs cliniques, d'une erreur d'écriture ou d'une contamination croisée en laboratoire. Parmi les 236 patients dont les résultats de culture étaient faux positifs et pour lesquels on disposait de

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition précédente par K. Toman.
[2] Médecin, Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

suffisamment d'informations, 158 (67 %) ont été traités, parmi lesquels certains ont subi inutilement la toxicité du traitement, ainsi qu'une hospitalisation, des tests et des investigations concernant les contacts. Il est clair que les erreurs de laboratoire ne sont pas rares, mais sont aussi rarement reconnues par le personnel de laboratoire et clinique.

La prise en charge en ambulatoire des patients recevant des antituberculeux de seconde intention peut être difficile. Ces patients doivent souvent être hospitalisés sur une longue durée, solution plusieurs fois plus coûteuse que le traitement à domicile et comportant des risques de propagation de la tuberculose à l'hôpital. Cette prise en charge nécessite également plus de personnel, notamment pour les examens de laboratoire supplémentaires qu'elle impose (contrôles répétés des fonctions rénale et hépatique, examens de sang et suivi bactériologique étroit), ce qui accroît encore le coût du traitement hospitalier. Ainsi, la simple inexactitude de tests de sensibilité peut entraîner un prélèvement massif inutile dans les ressources allouées aux services thérapeutiques.

On ne soulignera jamais assez que, quel que soit le stade de développement des services de laboratoire d'un pays, il faut éviter de se lancer dans des tests de la pharmacosensibilité et des retraitements tant qu'il existe des insuffisances dans le dépistage des cas et dans le traitement primaire. Dans de telles situations, les ressources doivent servir à améliorer le traitement des personnes dont la tuberculose a été récemment diagnostiquée, en utilisant un schéma thérapeutique standard. C'est encore le moyen le plus efficace d'éviter le développement d'une pharmacorésistance – un phénomène dont l'homme est responsable.

Références

1. Fox W. General considerations on the choice and control of chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47:51–71.
2. Burman WJ, Reves RR. Review of false-positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis* and recommendations for avoiding unnecessary treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 31:1390–1395.

50. De quels schémas thérapeutiques de deuxième intention dispose-t-on et quelle est leur place dans les programmes de lutte antituberculeuse ?[1]

M. Espinal[2]

Les schémas thérapeutiques de deuxième intention sont utilisés chez les malades atteints d'une tuberculose multirésistante (voir « Comment la pharmacorésistance se développe-t-elle ? », page). Une telle résistance étant le résultat d'un traitement inadapté, la nécessité de retraiter par un schéma thérapeutique de deuxième intention est en principe évitable. Avant de passer en revue les différents schémas thérapeutiques de deuxième intention, nous examinerons certains principes de gestion du retraitement. En l'absence d'un cadre organisationnel tel que celui proposé par la stratégie DOTS (voir « Qu'est ce que la stratégie DOTS ? », page) et de connaissances sur les exigences d'un traitement par un schéma de deuxième intention, les chances de succès thérapeutique sont minces. C'est ce qu'a montré l'expérience même dans des pays disposant d'importantes ressources, où l'absence d'un cadre organisationnel efficace a entraîné un développement rapide de la tuberculose, comme de la pharmacorésistance (*1*).

La délivrance de schémas thérapeutiques de deuxième intention peut s'avérer une ponction intolérable sur les ressources, notamment dans les pays disposant de peu de moyens financiers, d'établissements de soins et de personnel médical et dans lesquels les dépenses publiques de santé sont parfois inférieures à US $1 par habitant. Quel que soit le pays, il serait déraisonnable de détourner des ressources pour le retraitement par des schémas de deuxième intention tant qu'une forte proportion des nouveaux cas infectieux reste sans traitement ou traitée inefficacement et que la chimiothérapie de courte durée par des antituberculeux de première intention n'a pas réalisé pleinement son potentiel thérapeutique (*2*). D'importants besoins en antituberculeux de deuxième intention reflètent une gestion inadéquate des traitements de courte durée. Le cercle vicieux représenté sur la Figure 17 peut se mettre en place bien trop facilement.

Gestion du retraitement

Le traitement des malades dont les bacilles sont résistants à l'antituberculeux standard ou qui ne tolèrent pas ces médicaments présente de nombreuses difficultés. Ces difficultés sont liées aux médicaments eux-mêmes et, dans une large mesure, à l'attitude du personnel de santé.

A quelques exceptions près, les antituberculeux de deuxième intention ne sont pas très efficaces. Ils déclenchent souvent des réactions toxiques non seulement désagréables, mais aussi parfois dangereuses. Ces réactions peuvent nécessiter une diminution de la posologie, d'où une moindre

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition précédente par K. Toman.
[2] Médecin, Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

efficacité du traitement. En outre, les antituberculeux de deuxième intention sont onéreux et plusieurs d'entre eux sont instables sous un climat tropical. Le traitement intermittent est généralement impossible avec ces médicaments, qui sont parfois à prendre plusieurs fois par jour, ce qui complique encore leur administration.

Figure 17

Cycle d'échec du programme thérapeutique

Amoindrissement des ressources

Mauvaise organisation du traitement primaire

Echecs thérapeutiques

Retraitement avec des antituberculeux de deuxième intention : les besoins financiers augmentent de plus en plus.

Une proportion importante des malades atteints d'une tuberculose pharmacorésistante appartiennent à des groupes dont la collaboration n'est pas facile à obtenir, et notamment les personnes dépendantes de l'alcool ou d'une autre drogue, les prisonniers et les sans-abri. Des efforts particuliers sont nécessaires pour persuader ces malades de mener à terme un traitement long et pénible. De nombreuses autorités recommandent donc de débuter les traitements par des antituberculeux de deuxième intention en milieu hospitalier pour faciliter une observation étroite des éventuels effets toxiques et une surveillance de la régularité de la prise. Ce n'est qu'après s'être assuré de la tolérance du schéma thérapeutique et de la coopération du malade que l'on peut prescrire un traitement ambulatoire. Néanmoins, les malades n'apprécient souvent pas la discipline hospitalière et il n'est pas rare qu'ils quittent d'eux-mêmes l'hôpital. Des efforts considérables sont alors nécessaires pour les convaincre de ne pas arrêter leur traitement qui, malgré tous ses désagréments, est habituellement le seul moyen de prévenir un décès. Si les membres du personnel de santé en sont aussi convaincus, cela peut amener les malades à coopérer, mais cela signifie aussi que chaque dose de comprimés doit être avalée sous la surveillance directe d'un agent de santé affecté à cette tâche.

En raison des examens de suivi biochimiques et microbiologiques hautement spécialisés qu'exige le retraitement par des antituberculeux de deuxième intention, l'organisation de ce

retraitement impose des mesures spéciales. Ces mesures entraînent des besoins considérables en termes de temps de travail du personnel qualifié, de lits d'hôpitaux et de ressources financières. Les données sur le coût de traitement d'une tuberculose multirésistante chez un malade vivant dans un pays pauvre sont rares, mais on estime que le coût total du traitement d'une telle tuberculose aux Etats-Unis d'Amérique peut atteindre US $100 000 (*3*). Des éléments encourageants émergent concernant l'utilisation de schémas thérapeutiques de deuxième intention dans des conditions programmatiques soigneusement sélectionnées (*4*). Dans les pays pauvres, il est parfois possible de limiter fortement le recours à l'hospitalisation, ce qui comporte de nombreux avantages aussi bien pour le malade que pour le système de soins de santé. L'OMS et plusieurs de ses partenaires testent actuellement une nouvelle stratégie de prise en charge des cas de tuberculose multirésistante dans les pays à revenu faible ou moyen, faisant appel à des antituberculeux de deuxième intention dans le cadre de la stratégie DOTS et favorisant au maximum le traitement ambulatoire. L'objectif est d'évaluer la faisabilité et l'efficacité économique de l'utilisation de ces médicaments sous la supervision globale des programmes nationaux de lutte antituberculeuse (*5*). Cette stratégie ne convient pas aux pays dans lesquels une lutte efficace contre la tuberculose, c'est-à-dire la stratégie DOTS, n'est pas déjà en place.

Schémas thérapeutiques de retraitement pour les patients porteurs de bacilles résistants aux antituberculeux standard

Certains principes doivent être respectés dans la conception des schémas thérapeutiques de deuxième intention. Les antituberculeux ne doivent pas avoir été utilisés auparavant : dans nombre de cas, prescrire un antituberculeux déjà pris antérieurement n'offre aucun intérêt. Le schéma thérapeutique initial doit comprendre au moins trois antituberculeux auxquels les bacilles sont susceptibles d'être totalement sensibles. Les antituberculeux ne doivent pas être gardés en réserve : il faut prescrire le schéma thérapeutique ayant le plus de chances d'être efficace. Si l'on ne dispose pas de tests de sensibilité et si les ressources sont limitées, on peut utiliser des schémas thérapeutiques de retraitement standard, faisant appel à des antituberculeux de deuxième intention (*6*). Il importe de tenir compte

des schémas thérapeutiques que le malade a reçus antérieurement et de savoir s'ils ont été administrés totalement sous observation directe et sur quelle durée. Même si l'on dispose de tests de sensibilité, tous les efforts doivent être consentis pour obtenir un profil de sensibilité exact pour les malades dont le traitement standard par des antituberculeux de première intention a échoué, en particulier si ce traitement a vraiment été administré sous observation directe.

En l'absence de résultats de tests de sensibilité, il faut utiliser au moins trois antituberculeux jamais encore pris par le malade, tels que l'aminoglycoside, l'éthionamide et l'ofloxacine, ainsi qu'un antibiotique injectable, tel que la capréomycine, l'amikacine ou la kanamycine. Tout schéma thérapeutique de deuxième intention doit être administré quotidiennement et sous observation directe. Les résultats bactériologiques (frottis et, si possible, cultures) doivent aussi être surveillés. Il est possible de compléter par du pyrazinamide et de l'éthambutol, en tant que quatrième ou cinquième antituberculeux de choix (même s'ils ont été utilisés antérieurement en raison de la faible probabilité de résistance). Une autre option consiste à remplacer l'éthambutol par la cyclosérine (ou l'acide p-aminosalicylique). La phase intensive de 3 à 6 mois doit être suivie d'une phase d'entretien de 15 à 18 mois, utilisant deux ou trois des antituberculeux les plus actifs et les mieux tolérés.

Si l'on dispose de résultats de tests de sensibilité, la conception du schéma thérapeutique dépend d'un certain nombre de facteurs tels que les médicaments auxquels la souche de Mycobacterium tuberculosis est résistante. L'OMS recommande 3 à 4 antituberculeux oraux, plus un antituberculeux injectable auquel l'isolement est sensible, sur une période de 3 à 6 mois, puis au moins 3 antituberculeux oraux efficaces pendant 15 à 18 mois supplémentaires. Des exemples de schémas thérapeutiques de deuxième intention pouvant être utiles sont présentés dans le Tableau 51, tous sont des schémas quotidiens (*6*). On dispose de certains éléments en faveur d'une association entre une longue durée du traitement par l'aminoglycoside et un taux de succès élevé (*7*).

Les posologies et les effets secondaires des antituberculeux de deuxième intention sont évoqués dans une autre partie (voir « Quels sont les effets thérapeutiques et toxiques des antituberculeux ? », page).

La réponse des malades porteurs de souches multirésistantes aux antituberculeux de deuxième intention est variable. Le passage du taux de guérison de 56 % à 85 % après que la chimiothérapie a été complétée par un acte chirurgical a été rapporté chez des malades chroniques (*8*). Il semble que les patients atteints d'une tuberculose pharmacorésistante sans antécédent de chimiothérapie répondent mieux au traitement que des patients de profil similaire traités antérieurement. En effet, des taux de guérison de 75 à 96 % ont été rapportés pour plusieurs groupes de malades jamais traités auparavant (*9-11*). Cependant, ces groupes étaient issus de pays à haut revenu ou avaient bénéficié d'un appui important sur le plan clinique, analytique et programmatique et avaient reçu des schémas thérapeutiques adaptés. Il est nécessaire de disposer de données au niveau programmatique pour les pays à ressources limitées (*12*). Le défi pour de nombreux pays à ressources limitées résiderait dans la mise en oeuvre à l'échelle nationale de schémas thérapeutiques adaptés utilisant des antituberculeux de deuxième intention.

Tableau 51

Récapitulatif des schémas thérapeutiques de deuxième intention[a]

Phase initiale		*Phase d'entretien*	
Antituberculeux[b]	*Rythme et période d'administration*	*Antituberculeux*	*Rythme et période d'administration*
Pas de résultats de tests de sensibilité disponibles	*Quotidien (3-6 mois)*	*(jusqu'à 18 mois)*	*Quotidien*
Résultats de tests de sensibilité disponibles	*Quotidien (3-6 mois)*	*(jusqu'à 6 mois)*	*Quotidien*
Résistance à H et S :			
Résistance à H et R au moins : *3-4 antituberculeux oraux + 1 injectable*	*Quotidien (3-6 mois)*	*(15 à 18 mois)*	*Quotidien*

[a] *Source : Référence* 5.

[b] *H = isoniazide, R = rifampicine, E = éthambutol, Z = pyrazinamide, S = streptomycine, ETH = éthionamide, KAN = kanamycine, OFL = ofloxacine (pour la posologie, voir « Quels sont les effets thérapeutiques et toxiques des antituberculeux ? », page).*

[c] *Il est aussi possible d'utiliser de l'amikacine ou de la capréomycine.*

[d] *Utiliser de l'ETH au lieu de l'E en cas de résistance à H, E et S.*

[e] *Il faut utiliser des antituberculeux auxquels l'isolement est sensible. La phase initiale doit durer 3 mois au minimum, mais peut être prolongée jusqu'à la conversion des frottis ou des cultures.*

Références

1. Frieden TR et al. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:521–526.
2. *WHO Expert Committee on Tuberculosis. Ninth report*. Geneva,World Health Organization, 1974 (WHO Technical Report Series, No. 552).
3. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. *Journal American Medical Association*, 1993, 270:65–68.
4. *Tuberculosis en el Perú – Informe [Tuberculosis in Perú – Report]*. Lima,Ministerio de Salud, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, 1999.
5. *Guidelines for establishing DOTS-PLUS pilot projects for the management of multidrugresistant tuberculosis* (*MDR-TB*). Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.279).
6. Crofton J et al. *Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/96.210).
7. Frieden TR et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:1223–1228.
8. Iseman MD et al. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. *American Review of Respiratory Disease*, 1990, 141:623–625.
9. Telzak EE et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:907–911.
10. Park SK, Kin LT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary TB resistant to isoniazid and rifampicin. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:877–884.
11. Geerligs WA et al. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:758–764.
12. Espinal MA et al. Rational "DOTS Plus" for the control of MDR-TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:561–563.

51. Quel est le rôle du traitement de l'infection tuberculeuse latente dans un programme de lutte antituberculeuse ?

M. E. Villarino[1]

L'OMS recommande (*1, 2*) que les programmes de lutte antituberculeuse fournissent des traitements contre l'infection tuberculose latente – aussi appelés traitements préventifs – pour :

- **Les enfants de moins de 5 ans ayant été en contact dans leur foyer avec des malades frottis positifs**

  Les nourrissons et les jeunes enfants atteints d'une infection tuberculeuse latente par *Mycobacterium tuberculosis* courent un risque important de développer rapidement une tuberculose maladie. Les enfants de 2 ans ou moins sont particulièrement exposés au risque de méningite tuberculeuse ou de tuberculose miliaire menaçant le pronostic vital (*3*).

- **Les personnes infectées à la fois par le VIH et *M. tuberculosis***

  Le risque annuel chez les personnes positives au test tuberculinique et infectées par le VIH de contracter une tuberculose (estimé entre 6 et 16 %) est bien supérieur à celui des personnes positives au test tuberculinique, mais non infectées par le virus du sida, dont on estime le risque de présenter une tuberculose maladie à moins de 10 %. Lorsque la tuberculose se développe chez une personne infectée par le VIH, l'évolution de l'immunodépression s'accélère chez cette personne, l'issue du traitement dépendant à la fois du degré d'immunodépression et de l'utilisation d'une chimiothérapie antituberculeuse appropriée, administrée sous observation directe (*4*).

Pour les personnes appartenant à l'une de ces catégories à haut risque, la chimiothérapie préventive peut éventuellement réduire le risque de contracter une tuberculose active, d'où un allongement de l'espérance de vie et une diminution des coûts médicaux. Cependant, cette stratégie d'intervention ne réduit pas toujours

[1] Chef, Diagnostic and Therapeutic Studies Section, Research and Evaluation Branch, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ge, Etats-Unis d'Amérique.

substantiellement la morbidité due à la tuberculose dans les collectivités plus larges dans lesquelles réside ce patient (voir « Quel est l'impact épidémiologique du traitement de l'infection tuberculeuse latente ? », page). Les programmes de traitement préventif de l'infection tuberculeuse latente sont coûteux, difficiles à mettre en oeuvre à grande échelle et comportent un risque de toxicité pharmacologique. En outre, à moins que la présence d'une tuberculose active ne soit exclue, le traitement contre une infection tuberculeuse latente de patients atteints d'une tuberculose maladie non reconnue peut être préjudiciable car les bacilles dont ils sont porteurs sont susceptibles de développer une pharmacorésistance sous l'effet de l'exposition à un schéma thérapeutique inadapté au traitement de la tuberculose active.

Avant de prendre la décision d'intégrer un tel traitement préventif dans un programme de lutte antituberculeuse, il faut prendre en compte les facteurs ci-après, car ils limitent les possibilités d'application et l'efficacité de ce traitement :

- l'hépatotoxicité (augmente avec l'âge, est potentialisée par d'autres médicaments et aussi fortement par l'alcool, apparaît très rarement chez les jeunes enfants) ;

- la non-observance du traitement (un facteur limitant dont l'influence sur l'efficacité est majeure) ;

- la pharmacorésistance (les schémas de prévention de l'infection tuberculeuse peuvent être inefficaces en cas d'infection par des bacilles pharmacorésistants) ;

- certains problèmes opérationnels de mise en oeuvre (nécessité d'un test cutané tuberculinique ou de programmes de conseil et de dépistage du VIH/sida, etc.) ;

- la difficulté et le coût de l'élimination de la tuberculose et le risque de générer une pharmacorésistance si cette élimination n'est pas efficace ; et

- le coût en soi.

Dans de nombreux pays industrialisés où l'incidence de la tuberculose a chuté à des niveaux historiquement bas, on pense que la plupart des nouveaux cas de tuberculose maladie apparaissent chez des personnes qui ont été infectées dans un passé éloigné et dont l'infection est restée contenue, puis s'est développée ultérieurement. Bien que le dépistage et le traitement efficaces des personnes atteintes d'une tuberculose active demeurent la plus grande priorité de tous les programmes de lutte antituberculeuse, ces mesures seules ne peuvent prévenir la survenue de nouveaux cas parmi le réservoir des individus infectés longtemps auparavant. Dans les pays de faible prévalence par conséquent, le traitement des personnes présentant une infection tuberculeuse latente et un risque élevé de développer une tuberculose active est une composante importante de la lutte antituberculeuse.

Un schéma thérapeutique à base d'isoniazide sur 6 à 12 mois a constitué le pilier du traitement préventif de l'infection tuberculeuse latente pendant plus de 30 ans. Néanmoins, l'acceptabilité de l'isoniazide pour ce type de traitement se heurte à une mauvaise observance par les patients du fait de la durée de traitement relativement longue nécessaire et des problèmes de toxicité. On s'est donc intéressé au développement de schémas thérapeutiques plus courts pour traiter l'infection tuberculeuse latente en remplacement de ceux à base d'isoniazide. Au cours des dernières années, plusieurs études sur des « traitements de courte durée » contre cette infection ont été menées chez des personnes infectées par le VIH (*5*).

L'identification des personnes présentant une infection tuberculeuse latente est un préalable pour l'application d'un programme de traitement et des recommandations pour l'administration et l'interprétation du test tuberculinique cutané sont donc nécessaires. Ce test tuberculinique n'est indiqué que chez les personnes les plus exposées au risque de tuberculose et n'est pas encouragé chez les individus à faible risque. Les personnes présentant un risque accru de tuberculose sont notamment celles récemment infectées par Mycobacterium tuberculosis et atteintes d'une pathologie clinique associée à un risque majoré d'évolution

de l'infection tuberculeuse latente en tuberculose active (*5*). Sauf dans le cadre des enquêtes en communauté sur le risque d'infection, le test tuberculinique ne doit être administré qu'aux personnes qui, si elles étaient trouvées positives à ce test, recevraient un traitement préventif contre l'infection latente. Ainsi, exception faite de certaines enquêtes en communauté, *la décision d'administrer un test tuberculinique implique celle de traiter l'infection tuberculeuse latente si on en trouve une, quel que soit l'âge de la personne soumise au test.*

De nombreuses recommandations cliniques font appel à un système de gradation pour qualifier la force des recommandations (A, B ou C) et la qualité des preuves les étayant (I, II ou III), comme indiqué dans le Tableau 52. Quatre schémas thérapeutiques sont recommandés pour le traitement des adultes présentant une infection tuberculeuse latente. Pour les enfants, le seul traitement recommandé reste la chimiothérapie par l'isoniazide seul pendant 6 à 12 mois.

Tableau 52

Système de gradation pour qualifier la force des recommandations thérapeutiques

Antituberculeux	*Durée*	*Intervalle*	*Gradation[a] (preuves)[b]*	
			VIH-	*VIH+*
Isoniazide	*9 mois*	*Chaque jour* *Deux fois par semaine*		
Isoniazide				
Rifampicine + pyrazinamide				
Rifampicine				

[a] *A : préféré, B : alternative acceptable, C : proposé lorsqu'il est impossible de donner A et B.*

[b] I : données d'essais cliniques randomisés, II : données d'essais cliniques non randomisés ou menés sur d'autres populations, III : avis d'experts.

Des essais randomisés prospectifs, réalisés chez des personnes négatives pour le VIH, indiquent que le traitement préventif par l'isoniazide est plus efficace lorsqu'il dure 12 mois plutôt que 6. Néanmoins, un schéma à base d'isoniazide quotidien de 9 mois est recommandé dans nombre de pays. En effet, dans l'analyse par sous-groupes de plusieurs essais, l'effet bénéfique maximal de

l'isoniazide a été obtenu au bout de 9 mois de traitement, le bénéfice apporté par le prolongement à 12 mois du traitement étant minime (*6*). Par comparaison avec un placebo, le traitement de 6 mois, comme celui de 12 mois, se révèlent efficaces sur les malades séropositifs ; néanmoins, ces traitements n'ont pas été comparés entre eux dans le cadre d'essais randomisés. Bien qu'un traitement de 9 mois par l'isoniazide soit préférable pour traiter une infection tuberculeuse latente, un traitement de 6 mois par ce médicament apporte une protection substantielle et s'avère supérieur au traitement par un placebo chez les personnes négatives pour le VIH, comme chez celles positives pour ce virus. Dans certaines situations, un traitement de 6 mois fournit une issue plus favorable qu'un traitement de 9 mois sous l'angle de l'efficacité économique ; en fonction des conditions locales, les programmes de lutte antituberculeuse ou les prestateurs peuvent opter pour une cure d'isoniazide de 6 mois plutôt que de 9. L'un et l'autre de ces traitements peuvent être administrés de manière intermittente (à savoir deux fois par semaine).

Un traitement quotidien de 2 mois par la rifampicine et le pyrazinamide est recommandé d'après les résultats d'un essai randomisé prospectif étudiant le traitement contre l'infection tuberculeuse latente chez des personnes infectées par le VIH. Cet essai a montré que ce schéma thérapeutique sur 2 mois présentait une innocuité et une efficacité similaires à celles d'un traitement par l'isoniazide sur 12 mois (*7*). Cependant, une hépatotoxicité sévère a été observée lors de l'utilisation de schémas thérapeutiques contenant de la rifampicine et du pyrazinamide pour traiter l'infection tuberculeuse latente (*8*). L'administration deux fois par semaine de rifampicine et de pyrazinamide pendant 2 ou 3 mois peut être envisagée lorsqu'il est impossible de prescrire un autre schéma thérapeutique. Ce schéma intermittent doit être administré sous observation directe. Certains experts recommandent que le traitement quotidien de 2 mois par la rifampicine et le pyrazinamide soit aussi donné sous observation directe, en procédant par exemple de la manière suivante : cinq doses prises sous surveillance et deux autoadministrées chaque semaine. Lorsqu'il est impossible d'utiliser la rifampicine (par exemple chez des

personnes infectées par le VIH recevant des inhibiteurs de la protéase), on peut remplacer ce médicament par la rifabutine (*9*). L'administration quotidienne de rifampicine pendant 4 mois est préconisée compte tenu de l'efficacité observée de ce traitement dans un essai prospectif randomisé sur des personnes positives au test tuberculinique et atteintes de silicose et dans un essai non randomisé sur des individus exposés à une tuberculose résistante à l'isoniazide (*10, 11*). Cette solution peut être particulièrement utile pour les individus qui ne peuvent tolérer l'isoniazide ou le pyrazinamide.

Tableau 53

Prise en charge des enfants exposés à un adulte atteint d'une tuberculose infectieuse (à frottis positifs)

Si :	*Et :*	*Alors :*	
L'enfant présente des symptômes de tuberculose	*Un médecin a déterminé qu'il avait la tuberculose*	*Une cure antituberculeuse complète doit lui être administrée*	
L'enfant ne présente pas de symptôme de la tuberculose	*On **ne** dispose **pas** de test tuberculinique*	*L'enfant doit recevoir un traitement contre l'infection tuberculeuse latente*	
	On dispose du test tuberculinique	*L'enfant doit recevoir 3 mois de traitement contre l'infection tuberculeuse latente, puis subir un test tuberculinique*	
		Si :	*Alors :*
		La réaction de l'enfant au test tuberculinique est positive	*Poursuivre le traitement pour réaliser une cure complète (c'est-à-dire 6-12 mois de traitement par l'isoniazide à raison de 5 mg/kg)*
		La réaction de l'enfant au test tuberculinique est négative	*Arrêter le traitement préventif et administrer le vaccin BCG en l'absence d'antécédents de vaccination*

Avant de débuter le traitement contre l'infection tuberculeuse latente, il faut exclure la présence d'une tuberculose active d'après les antécédents cliniques, l'examen physique, la radiographie thoracique et, en cas d'indication, les examens bactériologiques. Le protocole recommandé par l'OMS pour l'évaluation et le traitement

des enfants ayant été en contact avec une tuberculose active est résumé dans le Tableau 53 (*12*).

Dans les pays de forte prévalence de la tuberculose qui appliquent aux contacts des malades frottis positifs une politique de traitement préventif de l'infection tuberculeuse latente, il faut pratiquer une radiographique thoracique pour exclure la présence d'une tuberculose active avant d'entamer la prophylaxie, tout au moins chez la totalité des personnes infectées par le VIH. Tous les individus séropositifs pour ce virus qui toussent, ont de la fièvre ou présentent d'autres symptômes compatibles avec la tuberculose doivent être soumis à une évaluation poussée, comprenant notamment des examens bactériologiques, avant d'être placés sous traitement préventif contre l'infection tuberculeuse latente. Les enfants dont les symptômes sont compatibles avec une tuberculose (fièvre, toux, retard de croissance, par exemple) doivent aussi subir un examen radiologique avant de débuter le traitement. Dans l'idéal, cette précaution devrait s'appliquer à tous les enfants, mais en l'absence d'équipements radiologiques, il faut administrer aux enfants la prophylaxie contre la LTBI à moins qu'ils ne soient symptomatiques. Pour les femmes enceintes négatives pour le VIH, le schéma thérapeutique contre la LTBI recommandé est l'administration quotidienne ou bihebdomadaire d'isoniazide. En cas de nécessité, il faut également soumettre les femmes enceintes à une radiographie pour évaluer le risque de présence d'une tuberculose active (avec les précautions qui s'imposent, notamment le port d'une protection), même pendant le premier trimestre de grossesse. Chez les femmes présentant un risque d'évolution de l'infection tuberculeuse en tuberculose maladie, notamment celles infectées par le VIH ou dont la contamination par Mycobacterium tuberculosis est probablement récente, il ne faut pas différer la mise en route du traitement au seul motif de la grossesse, même au cours du premier trimestre. Lorsque le risque de tuberculose active est plus faible, certains experts recommandent d'attendre jusqu'à l'accouchement pour débuter le traitement contre la LTBI.

Les examens de laboratoire de référence ne sont pas systématiquement nécessaires chez tous les individus débutant un traitement contre la LTBI. Ceux dont l'évaluation initiale laisse

présager un trouble de la fonction hépatique doivent subir des tests de référence de cette fonction consistant à doser les taux sériques d'AST (SGOT) et d'ALT (SGPT) et de bilirubine. Un test de référence est également indiqué dans le cas des patients infectés par le VIH, des femmes enceintes ou venant tout juste d'accoucher (dans les 3 mois suivant la naissance), des personnes ayant des antécédents de facteurs de risque pour des maladies chroniques du foie et des personnes consommant régulièrement de l'alcool. Il n'est pas systématiquement nécessaire chez les personnes âgées. L'hépatite active et les maladies hépatiques graves sont des contre-indications relatives au traitement. Une surveillance analytique systématique pendant le traitement de la LTBI est indiquée pour les personnes dont les taux d'enzymes hépatiques de référence sont anormaux et pour celles présentant un risque de maladie hépatique. Les patients doivent apprendre à reconnaître les effets indésirables associés au traitement de la LTBI et recevoir la consigne d'arrêter ce traitement et de solliciter rapidement un examen médical si de tels effets se manifestent. Il faut les interroger sur la présence de ces effets et surveiller chez eux l'apparition éventuelle d'un ictère.

Dans les pays où l'incidence de la tuberculose est forte et en augmentation et où les taux de transmission de *Mycobacterium tuberculosis* continuent d'être élevés, la pertinence du traitement de la LTBI est remise en question. Il est certain que le programme de traitement de la LTBI ne doit pas être prioritaire dans le cadre de la stratégie globale de lutte contre la tuberculose dans ce type de contexte. Le principal axe stratégique pour endiguer la tuberculose est de réduire le plus possible le risque de transmission par une identification et un traitement complet précoces des personnes atteintes d'une tuberculose infectieuse active. Des programmes sélectifs de traitement de la LTBI peuvent être praticables et abordables pour certains pays à revenu moyen, mais restent toujours moins prioritaires que les programmes visant une prise en charge efficace des cas de tuberculose. Dans les pays à faible revenu subissant une forte prévalence de la tuberculose, les programmes contre la LTBI auront tout au plus un rôle secondaire dans la lutte antituberculeuse. Le recours à ce type de traitement

comme stratégie de prévention de la tuberculose doit être réservé aux personnes ou aux groupes présentant les risques les plus élevés de contracter une tuberculose active. Dans les pays subissant une épidémie de VIH, le traitement de la LTBI peut être très bénéfique aux individus. Bien qu'une telle stratégie puisse théoriquement réduire l'incidence de la tuberculose et atténuer l'impact du VIH sur l'épidémiologie de cette maladie si elle est appliquée à grande échelle, il serait difficile, voire impossible, de l'appliquer dans les conditions programmatiques. Même – ou tout particulièrement – dans ces pays, l'identification sans délai et le traitement complet et rapide des patients frottis positifs est la première priorité.

Références

1. Harries AD et al. *TB/HIV: a clinical manual.* Geneva, World Health Organization, 1996 (document WHO/TB/96.220).
2. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. Policy statement.*Weekly Epidemiological Record*, 1999, 74:385–400.
3. Starke JR, Jacobs RF, Jereb JA. Resurgence of tuberculosis in children. *Journal of Pediatrics*, 1992, 120:839–855.
4. Shafer RW et al. Predictors of survival in HIV-infected tuberculosis patients. *AIDS*, 1996, 10:269–272.
5. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49:1–51.
6. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:847–850.
7. Gordin F et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. An international randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:1445–1450.
8. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations. United States, 2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2001; 50:733–735.
9. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis in HIV-infected persons taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Centers for Disease Control and Prevention.*Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49:185–189.
10. A double-blind placebo controlled trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Center,Madras/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1992, 145:36–41.
11. Villarino ME et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 155:1735–1738.
12. *Managing tuberculosis at district level: administering treatment*.Geneva,World Health Organization, 1994 (WHO/TB/96.211:AT3119).

52. Quel impact épidémiologique a le traitement de l'infection tuberculeuse latente ?

Z. Taylor[1]

Le traitement de l'infection tuberculeuse latente (LTBI) est une composante importante de la lutte antituberculeuse aux Etats-Unis d'Amérique, mais c'est rarement le cas en dehors de l'Amérique du Nord, exception faite du traitement des contacts de cas infectieux. Jusqu'à récemment, l'administration quotidienne ou bihebdomadaire d'isoniazide pendant 6 à 12 mois constituait le seul schéma thérapeutique couramment recommandé (*1*). Cette recommandation reposait sur les résultats d'essais contrôlés randomisés, ayant établi l'efficacité de l'isoniazide dans la prévention de la tuberculose chez des personnes atteintes d'une infection tuberculeuse latente (*2, 3*). En moyenne, la réduction constatée par ces essais du taux de déclaration d'une tuberculose active était de 60 % (*2*). Chez les personnes ayant pris plus de 80 % des médicaments qui leur étaient prescrits pendant 12 mois, l'efficacité de l'isoniazide était proche de 90 % (*2*). La prise d'isoniazide pendant 6 mois donnait de bons résultats, mais une cure de 12 mois était plus efficace encore (*3*). Les recommandations plus récentes préconisent notamment un schéma thérapeutique sur 2 mois, comportant la prise quotidienne de rifampicine et de pyrazinamide et un schéma thérapeutique sur 4 mois à base de rifampicine, en tant qu'alternatives à la prise quotidienne ou bihebdomadaire d'isoniazide sur 6 à 9 mois (*4*). Ces recommandations s'appuient sur des essais cliniques contrôlés qui ont constaté l'apport par ces schémas d'une protection équivalente à celle fournie par les traitements à base d'isoniazide (*4*).

La plupart des essais cliniques rapportés concernant le traitement de la LTBI portaient sur des populations à haut risque, telles que les contacts récents, les personnes vivant dans des lieux d'habitation collective à haut risque, celles infectées par le VIH ou celles atteintes d'une tuberculose inactive non traitée (*2, 3, 5, 6*). L'impact épidémiologique de ces essais thérapeutiques dépendait non seulement de l'efficacité du traitement, mais également de la contribution des groupes traités à l'incidence de la tuberculose dans les collectivités où ils vivaient. Trois essais cliniques, menés au Groenland, en Alaska et en Tunisie, se sont efforcés de mesurer l'impact du traitement de la LTBI sur l'incidence de la tuberculose dans la population. L'essai réalisé au Groenland en 1956 couvrait 76 villages et 8081 participants (*7*). Dans chacun des villages participants, tous les adultes remplissant les conditions d'admission dans l'essai ont reçu de l'isoniazide ou un placebo, tous les habitants d'un même village recevant le même médicament. Le médicament a été administré deux fois par semaine sur deux périodes de 13 semaines, avec une pause intermédiaire de 13 semaines. L'essai en Alaska a débuté en 1957 et a porté sur 30 communautés et 6064 participants (*8*). Dans le cadre de cet essai, les ménages ont été randomisés avant de recevoir soit de l'isoniazide, soit un placebo. Enfin, l'essai tunisien, qui a commencé en 1958, a été mené dans une banlieue pauvre de Tunis (*2*). Les pâtés de maisons ont été randomisés pour que leurs habitants reçoivent soit de

[1] Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GE, Etats-Unis d'Amérique.

l'isoniazide, soit un placebo, 15 910 personnes participant au total à l'essai. Les résultats de ces essais sont résumés dans le Tableau 54.

Tableau 54

Résultats des essais en collectivité du traitement préventif par l'isoniazide, 1956-1958[a]

Essai/Groupe de traitement	*Nombre de participants*	*Fréquence des cas pour 1000 personnes-ans*	*% de réduction*
Villages groenlandais *Placebo* *Isoniazide*			
Villages d'Alaska *Placebo* *Isoniazide*			
Communautés tunisiennes *Placebo* *Isoniazide*			

[a] Source : Références *2, 7, 8*.
[b] $p<0,0001$ par le test statistique du chi-deux.
[c] Statistiquement non significatif.

Les résultats de ces essais sont à l'évidence variables, avec un effet substantiel en Alaska, un effet nettement plus limité au Groenland et l'effet le plus faible relevé par l'étude en communauté tunisienne. Les essais en Alaska et au Groenland se sont déroulés dans des petits villages isolés, dont les populations soutenaient les interventions. En outre, des programmes de lutte antituberculeuse efficaces étaient en place sur l'un et l'autre site. Au Groenland, 400 à 600 mg d'isoniazide ont été administrés deux fois par semaine sur deux jours consécutifs pendant 13 semaines, puis le traitement a été interrompu pendant 13 semaines et l'administration bihebdomadaire d'isoniazide a repris pendant 13 semaines supplémentaires. Il ne s'agit pas d'un schéma posologique standard et il se peut qu'il soit sous-optimal, ce qui expliquerait l'efficacité réduite observée dans cette étude. Pour l'étude tunisienne, il existait des éléments indiquant une faible observance du traitement par la population étudiée.

Dans les communautés d'Alaska, une fois l'essai achevé, un traitement par l'isoniazide a été proposé et appliqué durant 12 mois

aux personnes qui avaient reçu le placebo pendant l'essai. Même s'il ne s'agissait pas d'un essai contrôlé, les enquêteurs ont observé des taux moins élevés de tuberculose active chez les personnes ayant pris plus de 40 % de l'isoniazide prescrit par rapport à celles n'ayant pas pris du tout ce médicament ou moins de 40 % des doses prescrites (observation d'une réduction de 83 % de la tuberculose) (*9*). Comme la morbidité touchait principalement des personnes atteintes d'une tuberculose inactive non traitée, les auteurs ont estimé qu'en traitant une partie seulement de la population, il était possible de prévenir la tuberculose dans la communauté à hauteur de 40 %.

En conclusion, le traitement de la LTBI peut avoir comme impact épidémiologique une réduction de 31 à 59 % de la tuberculose active dans une collectivité où un programme de lutte antituberculeuse efficace est déjà en place et où la majorité des cas de tuberculose active résultent de la réactivation d'une infection latente. Théoriquement, cette réduction pourrait atteindre 80 à 90 % si tous les cas de tuberculose active provenaient de la réactivation d'une infection latente et si toutes les personnes présentant une telle infection pouvaient être identifiées et subir un traitement complet. Dans la pratique, cette combinaison de circonstances se réalise rarement, voire jamais. Même dans les pays riches présentant une faible incidence de la tuberculose comme les Etats-Unis d'Amérique, une proportion notable de cas de tuberculose active résulte d'une transmission récente de l'infection (*10, 11*) et le taux d'achèvement du traitement de la LTBI est souvent inférieur à 50 % (*12, 13*). L'impact épidémiologique de ce traitement est donc probablement plus modeste que l'effet estimé par les essais menés en Alaska et au Groenland. En outre, les ressources humaines et financières nécessaires pour identifier et traiter à grande échelle les personnes atteintes d'une LTBI dépassent les moyens de la plupart des programmes de lutte antituberculeuse. Pour des programmes efficaces et bien financés, le traitement de la LTBI chez les contacts, les prisonniers, les personnes présentant à la fois une infection par le VIH et une LTBI et d'autres populations à haut risque peut constituer une option viable. Son impact épidémiologique dépendra de la contribution des groupes à risque

à l'incidence de la tuberculose dans la population, de la proportion de ces groupes identifiée et traitée et de la proportion des personnes achevant leur traitement.

Références

1. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1994, 149:1359–1374.
2. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Advances in Tuberculosis Research*, 1970, 17:28–106.
3. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1982, 60:555–564.
4. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 161:S221–S247.
5. Whalen CC et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *New England Journal of Medicine*, 1997, 337:801–808.
6. Gordin F et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. An international randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:1445–1450.
7. Horwitz O, Payne PG,Wilbek E. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 4. The isoniazid trial in Greenland. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 35:509–526.
8. Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *American Review of Respiratory Disease*, 1967, 95:935–943.
9. Comstock GW,Woolpert SF. Preventive treatment of untreated, nonactive tuberculosis in an Eskimo population. *Archives of Environmental Health*, 1972, 25:333–337.
10. Barnes PF et al. Transmission of tuberculosis among the urban homeless. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 275:305–307.
11. Kimerling ME et al. Restriction fragment length polymorphism screening of *Mycobacterium tuberculosis* isolates: a population surveillance for targeting disease transmission in a community. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:655–662.
12. Nazar-Stewart V, Nolan CM. Results of a directly observed intermittent isoniazid preventive therapy program in a shelter for homeless men. *American Review of Respiratory Disease*, 1992, 146:57–60.
13. Marks SM et al. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 162:2033–2038.

Surveillance

53. Quel fardeau sanitaire, social et économique la tuberculose fait-elle peser sur la société ?

I. Smith[1]

Les conséquences de la tuberculose sur la société sont considérables. Dans le monde, une personne sur trois est infectée par cette maladie – soit 2 milliards d'individus au total. Les estimations mondiales de la charge de morbidité et de mortalité liées à la tuberculose pour 1997 indiquent que 8 millions de personnes contractent une tuberculose active chaque année et que près de 2 millions en meurent (*1*).

La tuberculose contribue pour 2,5 % à la charge mondiale de morbidité (*2*) et constitue la cause la plus courante de décès chez les jeunes femmes, tuant plus de femmes que l'ensemble des causes de mortalité maternelle combinées. Comme le montre la Figure 18, la tuberculose occupe actuellement la septième place dans le classement mondial des causes de mortalité et, à moins que des efforts intensifs ne soient consentis, conservera probablement cette place en 2020, malgré une baisse projetée substantielle de la charge de morbidité liée aux autres maladies infectieuses (*3*).

[1] Médecin, Département Halte à la tuberculose, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

L'infection par le VIH accroît le risque de tuberculose maladie (*4*). Les pays de forte prévalence du VIH, notamment ceux d'Afrique subsaharienne, ont vécu une hausse brutale de la tuberculose, avec des taux d'incidence rapportés augmentant d'un facteur deux à quatre dans les années 1990 (*5*).

La pharmacorésistance est un problème grandissant dans de nombreux pays, qui résulte d'une mauvaise organisation des traitements. Des programmes de lutte antituberculeuse mal conçus, des approvisionnements en médicaments irréguliers et l'usage incontrôlé des antituberculeux dans le secteur privé ont conduit à l'apparition de pharmacorésistances, qui peuvent pourtant être prévenues par une application efficace de la stratégie DOTS. L'OMS et l'UICTMR ont effectué une enquête internationale sur la pharmacorésistance entre 1994 et 1997 dans 35 pays (*6,7*). Globalement, parmi les personnes récemment diagnostiquées comme tuberculeuses, on a relevé une résistance à au moins un antituberculeux dans 9,9 % des cas et une multirésistance (résistance à l'isoniazide et à la rifampicine au moins) dans 1,4 % des cas. Un rapport de la seconde tournée de surveillance mondiale, publié en 2000, a mis en évidence un tableau similaire (résistance à l'un quelconque des antituberculeux chez 10,7 % des nouveaux cas, multirésistance dans 1 % des cas). Ces rapports confirment que le plus important facteur de risque pour la pharmacorésistance est l'existence d'antécédents de traitement antituberculeux ; 23,3 % des cas de traitement tuberculeux antérieur présentaient une résistance à un antituberculeux au moins et 9,3 % manifestaient une multirésistance aux antituberculeux (*8*). La pharmacorésistance réduit l'efficacité des schémas thérapeutiques standard préconisés par l'OMS, avec des taux d'échec 15 fois plus élevés chez les malades atteints d'une tuberculose multirésistante que chez ceux ayant une tuberculose sensible (*9*).

Figure 18

Evolution de l'ordre du classement des principales causes de mortalité dans le monde, 1990-2020[a]

1990 **Maladie ou traumatisme**	**2020 (scénario de référence)** **Maladie ou traumatisme**
Infections des voies respiratoires inférieures	Cardiopathie ischémique
Maladies diarrhéiques	Dépression majeure unipolaire
Pathologies survenant pendant la période périnatale	Accidents de la circulation
Dépression majeure unipolaire	Maladies cérébrovasculaires
Cardiopathie ischémique	Maladies pulmonaires obstructives chroniques
Maladies cérébrovasculaires	Infections des voies respiratoires inférieures
Tuberculose	Tuberculose
Rougeole	Guerre
Accidents de la circulation	Maladies diarrhéiques
Anomalies congénitales	VIH
Paludisme	Pathologies survenant pendant la période périnatale
Maladies pulmonaires obstructives chroniques	Violence
Chutes	Anomalies congénitales
Anémie par déficience martiale	Traumatismes auto-infligés
Anémie	Cancers de la trachée, des bronches et des poumons

[a] Reproduction autorisée d'après la référence 3.

La tuberculose fait obstacle au développement socio-économique : 75 % des personnes tuberculeuses appartiennent à la tranche d'âge économiquement productive des 15-54 ans (*10*). Quatre-vingt-quinze pour cent des cas de tuberculose et 99 % des décès dus à cette maladie surviennent dans des pays en développement, l'Afrique subsaharienne et l'Asie du Sud-Est supportant la plus forte charge. Vingt-trois pays regroupent à eux seuls plus de 80 % des cas de tuberculose. Les coûts pour les ménages de cette maladie sont substantiels (Tableau 55).

Tableau 55

Estimation des coûts pour les ménages de la tuberculose

Coût pour le patient	Bangladesh	Inde	Afrique du Sud	Ouganda
Coûts directs (US $)				
Perte de travail				
Perte de temps	14 mois			
Pertes de revenu (US $)				

Coûts indirects en pourcentage du revenu annuel du ménage				
Coût total en pourcentage du revenu annuel du ménage				

Bien que les coûts « directs » du diagnostic et du traitement soient conséquents pour les familles pauvres, la perte économique la plus importante résulte des coûts « indirects », notamment ceux liés à la perte d'emploi, aux déplacements pour se rendre dans les établissements de soins, à la vente de biens pour régler les coûts liés au traitement, aux obsèques et en particulier à la perte de productivité résultant de la maladie et du décès prématuré. Une étude menée en Ouganda a constaté que 95 % des individus pratiquant une agriculture de subsistance et atteints de tuberculose signalaient une perte de production et que 80 % des salariés avaient cessé de travailler (*14*). Une revue des études examinant l'impact économique de la tuberculose a montré qu'en moyenne, lorsqu'un adulte contractait la tuberculose, 3 à 4 mois de travail étaient perdus, d'où une chute de 20 à 30 % du revenu annuel du ménage, et que le manque à gagner moyen atteignait 15 ans de revenus en cas de décès du malade par cette maladie (*15*).

La relation entre tuberculose et pauvreté est complexe, dans la mesure où cette maladie appauvrit ceux qui en souffrent et où l'épidémie de tuberculose est aggravée par le déclin socio-économique. La pauvreté entraîne un surpeuplement des logements, avec un risque accru de transmission, et une malnutrition, ce qui accroît le risque d'évolution de l'infection tuberculeuse vers la tuberculose maladie. La décomposition de l'Ex-Union soviétique au début des années 1990 ainsi que le déclin économique et l'effondrement des structures d'aide sanitaire et sociale qui ont suivi ont entraîné un développement rapide de la tuberculose, dont les taux ont augmenté de 7 % par an dans la Fédération de Russie, en Ukraine et dans d'autres pays de l'Ex-Union soviétique (*5*). A Cuba, en l'espace de 3 ans, les restrictions économiques et nutritionnelles ont provoqué une augmentation brutale (24 % par an) du taux de notification des cas de tuberculose (*16*). Un renforcement des programmes a permis de rétablir une tendance à la baisse de la transmission, d'où, à nouveau, une réduction de l'incidence.

Dans certaines sociétés, les femmes souffrent tout particulièrement des conséquences sociales négatives de la maladie telles que la stigmatisation, qui limitent leurs possibilités de mariage et d'emploi et entraînent même parfois des divorces. Une étude indienne a indiqué que 15 % des femmes tuberculeuses (soit 100 000 femmes par an au niveau national) sont confrontées à un rejet de la part de leur famille (*12*).

L'impact négatif se déporte sur la génération suivante dans la mesure où les mécanismes mis en jeu lorsque des familles pauvres doivent affronter la maladie ont des effets préjudiciables sur les enfants. La même étude indienne a constaté que 8 % des enfants en zone rurale et 13 % des enfants en zone urbaine (soit approximativement 300 000 enfants à l'échelle du pays) étaient retirés de l'école lorsqu'un de leurs parents (habituellement le père) contractait la tuberculose. L'endettement est l'une des autres conséquences à long terme de cette maladie ; l'étude indienne a aussi montré que plus des deux tiers des ménages s'endettaient pour couvrir les coûts de la tuberculose, la dette moyenne d'une famille se montant à US $59, soit à peu près 12 % de son revenu annuel. La propagation sans répit de l'infection tuberculeuse fait peser sur la génération suivante un risque évitable de maladie et de décès.

Références

1. Dye C et al. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *Journal of the American Medical Association*, 1999, 282:677–686.
2. *World Health Report 2000. Health systems: improving performance*. Geneva, World Health Organization, 2000.
3. Murray CJL, Lopez AD, eds. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA, Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, 1996 (Global Burden of Disease and Injury Series, Vol. I).
4. Raviglione MC et al. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS*, 1997, 11:S115–S123.
5. *Global tuberculosis control. WHO Report 2000*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.275).

6. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world.* Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/97.229 WHO).
7. Pablos-Mendez A et al. Global surveillance for antituberculosis drug resistance, 1994–1997. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338:1641–1649.
8. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD global project on antituberculosis drug resistance surveillance. Report No. 2: prevalence and trends*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.278).
9. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:2537–2545.
10. Knight L. *Tuberculosis and sustainable development*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/STB/2000.4; Stop TB Initiative series).
11. Croft RA, Croft RP. Expenditure and loss of income incurred by tuberculosis patients before reaching effective treatment in Bangladesh. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:252–254.
12. Rajeswari R et al. Socio-economic impact of tuberculosis on patients and family in India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:869–877.
13. Floyd K, Wilkinson D, Gilks C. Comparison of cost effectiveness of directly observed treatment (DOT) and conventionally delivered treatment for tuberculosis: experience from rural South Africa. *British Medical Journal*, 1997, 315:1407–1411.
14. Saunderson PR. An economic evaluation of alternative programme designs for tuberculosis control in rural Uganda. *Social Science and Medicine*, 1995, 40:1203–1212.
15. Ahlburg D. *The economic impacts of tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/STB/2000.5; Stop TB Initiative series).
16. Marrero A et al. Towards elimination of tuberculosis in a low-income country: the experience of Cuba, 1962–97. *Thorax*, 2000, 55:39–45.

54. Quels sont les objectifs mondiaux pour la lutte antituberculeuse et sur quelle base ont-ils été définis ?

I. Smith[1]

Les objectifs mondiaux de la lutte antituberculeuse sont de guérir 85 % des cas frottis positifs détectés et de détecter 70 % du nombre estimé de nouveaux cas frottis positifs (*1*). Ces objectifs ont initialement été adoptés par l'OMS en 1991. Il est devenu clair qu'ils ne seraient pas atteints en 2000 comme prévu, et leur échéance a été repoussée en 2005 par l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 2000.

Le numérateur de la cible en matière de dépistage correspond au nombre de nouveaux cas de tuberculose à frottis positifs enregistrés au cours d'une année et son dénominateur au nombre estimé de nouveaux cas frottis positifs apparus dans cette même population, sur la même période. Cet objectif de dépistage reposant sur une estimation de l'incidence de la tuberculose, il est difficile de mesurer avec précision sa réalisation dans la plupart des pays, notamment dans le contexte d'une épidémie de VIH.

Le numérateur de la cible en matière de taux de guérison correspond au nombre de malades dans une cohorte de nouveaux cas de tuberculose à frottis positifs réunis sur un an et remplissant la définition OMS/UICTMR de la guérison, et le dénominateur représente le nombre de malades enregistrés au départ dans cette cohorte pour être traités.

Les progrès dans la mise en oeuvre d'une lutte antituberculeuse efficace reposant sur la stratégie DOTS ont été lents ; en 1999, 40 % seulement du nombre estimé de nouveaux cas infectieux étaient notifiés à l'OMS (23 % dans le cadre de programmes DOTS et 17 % dans des programmes non DOTS) (*2*). Les taux de guérison des patients enregistrés dans des programmes DOTS en 1998 étaient bien plus élevés que ceux des participants aux programmes non DOTS : 73 % contre 16 %. La prise en compte également des malades ayant achevé leur traitement sans un résultat de frottis pour confirmer la guérison a donné un taux de « succès du traitement » de 84 % pour les programmes DOTS, proche de l'objectif mondial.

L'adoption de ces objectifs repose sur deux principes : l'impact et la faisabilité. Premièrement, la modélisation épidémiologique a démontré que la réalisation des objectifs entraînerait un déclin important de l'épidémie de tuberculose, avec une baisse de l'incidence d'environ 50 % en l'espace de 8-12 ans, en l'absence de VIH. Un rapport de 1991, établi par Styblo et Bumgarner, a montré l'effet de différents taux de dépistage et de guérison sur la prévalence de la tuberculose et a prédit que des taux de guérison dépassant 75 % entraîneraient une baisse substantielle de la prévalence au cours du temps. Une amélioration du dépistage ne s'accompagnant pas d'une augmentation du taux de guérison aggraverait en fait l'épidémie (*3*). Ce travail a influé sur la définition des objectifs et a été confirmé par des études plus récentes, qui suggèrent que les pays atteignant les objectifs mondiaux assisteraient alors à une chute de 8 à 12 % par an de l'incidence de la tuberculose (baisse du nombre de cas de 50 % en 6-9 ans seulement) et à une réduction encore plus rapide de la mortalité de 9-13 % par an (baisse de 50 % en l'espace de 5 ans ou moins) (*4*).

Ces chiffres théoriques sont en accord avec l'expérience antérieure et actuelle. La tuberculose a décliné rapidement dans la plus grande partie de l'Europe au cours du siècle dernier, mais la baisse de son incidence s'est accélérée de 4-5 % à 12-13 % par an après l'introduction d'un traitement efficace (*5*). Cette évolution a récemment été confirmée par des données provenant du Pérou, qui laissent à penser que l'incidence a diminué de près de 8 % par an, soit une baisse deux fois plus rapide qu'avant la mise en place de la stratégie DOTS (*2,6*).

En second lieu, ces objectifs sont réalisables. Des études antérieures sur la sociologie et l'épidémiologie de la tuberculose menées en Inde ont révélé que 70 % des personnes atteintes d'une tuberculose à frottis positifs étaient symptomatiques et avaient sollicité des soins de santé, ce qui confirme la possibilité de réaliser l'objectif grâce au dépistage dans les établissements de soins (*7*). D'autres expériences, réalisées à la fin des années 1980 dans le cadre des programmes nationaux de lutte antituberculeuse, appuyées par l'OMS/UICTMR du Bénin, du Malawi, de la République-Unie de Tanzanie et du Viet Nam, ont montré qu'il était possible d'atteindre et de maintenir des taux de guérison dépassant 80 %, ce qui démontre la faisabilité de l'objectif portant sur ces taux (*8*). D'après une enquête menée en République-Unie de Tanzanie, 70 % des nouveaux cas infectieux pouvaient être détectés dans les conditions programmatiques. En 2000, 7 pays avaient atteint les objectifs mondiaux et 43 avaient notifié des taux de succès thérapeutique dépassant 70 %, avec des taux estimés de dépistage de plus de 50 % (*2*).

---

[1] Médecin, Département Halte à la tuberculose, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

Pour réaliser les objectifs dans les conditions prévues, le monde devra affronter de grandes difficultés. L'épidémie de tuberculose en Afrique subsaharienne s'amplifie de 10 % par an, sous l'effet principalement de la pandémie de VIH (*2*). Le taux élevé de mortalité chez les personnes atteintes d'une co-infection tuberculose/VIH empêche de nombreux pays d'atteindre les objectifs mondiaux en termes de taux de guérison. Par ailleurs, aucun des deux objectifs portant sur le dépistage et la guérison ne prend en compte le VIH ; actuellement, la présence de services de lutte antituberculeuse efficaces ne suffit pas à prévenir l'expansion de la tuberculose en cas de forte épidémie de VIH (voir « Peut-on endiguer la tuberculose ? », page ...).

L'insuffisance du dépistage et de la notification des cas oppose un autre obstacle à la réalisation des objectifs mondiaux. Même si, en 1999, 43 % de la population mondiale vivait dans des zones couvertes par des programmes DOTS, 23 % seulement des personnes atteintes d'une tuberculose infectieuse recevaient un traitement antituberculeux de type DOTS (*2*). Cette situation est notamment due au manque d'infrastructures pour les soins de santé primaires dans de nombreux pays, à la grande disponibilité du diagnostic et du traitement de la tuberculose dans le secteur privé de certains pays, notamment dans le sud de l'Asie qui abrite un tiers des tuberculeux, et au fait que le secteur privé des pays en développement ne notifie généralement pas les cas diagnostiqués.

La réalisation des objectifs mondiaux dépend aussi de la capacité des pays à accélérer la couverture de la population par des programmes DOTS tout en maintenant des taux de guérison élevés, de l'efficacité des stratégies pour faire face à la comorbidité tuberculose/VIH et de l'aptitude des programmes de lutte antituberculeuse à accroître le dépistage par la prestation de services efficaces, la mobilisation sociale et l'implication du secteur privé.

Références

1. Revised international definitions in tuberculosis control. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:213–215.
2. *Global tuberculosis control. WHO Report 2001*. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).
3. Styblo K, Bumgarner R. Tuberculosis can be controlled with existing technologies: evidence. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report*, 1991, 2:60–72.
4. Dye C et al. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet*, 1998, 352:1886–1891.
5. Styblo K. *Selected papers. Vol. 24, Epidemiology of tuberculosis*. The Hague, Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1991.
6. *Global DOTS expansion plan: progress in TB control in high-burden countries, 2001*. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/STB/2001.11).
7. Banerji D, Andersen S. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1963, 29:665–683.
8. Broekmans JF. Control strategies and programme management. In: Porter JDH, McAdam KPWJ, eds. *Tuberculosis: back to the future.* Chichester, Wiley, 1994.

55. Qu'est-ce que la stratégie DOTS ?

I. Smith[1]

DOTS est le nom de la stratégie internationalement recommandée pour assurer la guérison de la tuberculose (*1*). Elle repose sur cinq principes clés (voir Tableau 56), communs aux stratégies de lutte contre cette maladie, dont principalement le dépistage et la guérison précoces des cas infectieux afin de stopper la propagation de la tuberculose.

Le rôle du traitement des cas infectieux en tant que stratégie pour prévenir la transmission de la tuberculose et ainsi endiguer cette maladie a été souligné par Crofton au début des années 1960 (*3*), moins de 20 ans après la découverte des premiers antituberculeux efficaces et seulement 10 ans après les essais contrôlés randomisés ayant démontré que des schémas thérapeutiques combinés pouvaient guérir les malades et prévenir l'émergence d'une pharmacorésistance (*4*).

L'ensemble d'interventions que l'on appellera finalement stratégie DOTS a été défini pour la première fois dans le cadre des programmes nationaux de lutte antituberculeuse appuyés par l'UICTMR, sous la direction du Dr Karel Styblo. En République-Unie de Tanzanie au départ, puis dans plusieurs autres pays d'Afrique et d'Amérique latine, Styblo a développé les principes techniques et de gestion devant régir une lutte efficace contre la tuberculose, en prenant comme unité administrative de base le district. Celui-ci dispose en effet du personnel et des ressources pour organiser le diagnostic et les services thérapeutiques, assurer l'approvisionnement et surveiller les performances programmatiques pour une population de 100 000 à 150 000 habitants. Styblo a montré que la chimiothérapie de courte durée était essentielle pour obtenir des taux de guérison satisfaisants à l'échelle du programme, confirmé la nécessité de réaliser le traitement sous observation directe et mis au point les principes régissant l'enregistrement, la notification et la gestion des médicaments, qui font partie intégrante de la stratégie DOTS.

L'OMS a commencé à promouvoir cette stratégie en 1991 (*5*) et a établi en 1994 le cadre pour une lutte antituberculeuse efficace (*6*), qui définit clairement les principales composantes de ce qui sera plus tard la stratégie DOTS. Ce cadre a été révisé et élargi en 2002 (*7*).

Le terme « traitement sous observation directe » a été utilisé plusieurs années avant que l'OMS ne le remplace par le terme « chimiothérapie de courte durée sous observation directe », en 1995, et l'emploie pour désigner une stratégie complète de lutte contre la tuberculose (*8*). Bien que l'appellation « DOTS » semble mettre l'accent sur la composante « observation directe » de la stratégie, tous les aspects de celle-ci sont importants et DOTS n'est plus un acronyme, mais le « nom commercial » de la stratégie de lutte antituberculeuse recommandée par l'OMS.

Tableau 56

Principes et composantes de la stratégie DOTS[a]

Principe clé	Composante DOTS
Intervention organisée et durable	Engagement du gouvernement à assurer des activités de lutte antituberculeuse durables et complètes.
Identification exacte et précoce des cas infectieux	Dépistage par examen microscopique de frottis d'expectorations chez les patients signalant eux-mêmes leurs symptômes aux services de santé.
Traitement efficace et supportable pour le malade	Chimiothérapie standardisée de courte durée, faisant appel à des schémas thérapeutiques de 6 à 8 mois, bénéficiant au moins à l'ensemble des cas frottis positifs confirmés. La prise en charge efficace des cas couvre le traitement sous observation directe pendant la phase intensive de tous les nouveaux cas frottis positifs, la phase d'entretien des schémas thérapeutiques comprenant de la rifampicine et le schéma de retraitement complet.
Gestion efficace des médicaments	Approvisionnement régulier et ininterrompu en tous les antituberculeux essentiels.
Surveillance des résultats	Système d'enregistrement et de notification standardisé permettant d'évaluer les résultats du dépistage et du

[1] Médecin, Département Halte à la tuberculose, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

	traitement pour chaque patient ainsi que les performances globales du programme de lutte antituberculeuse.

[a] Source : Référence *2*.

L'engagement des gouvernements est l'un des points clés de la stratégie DOTS, et l'OMS met l'accent sur la sensibilisation et la mobilisation sociale comme moyens d'obtenir cet engagement. Des fonds suffisants ainsi qu'un soutien administratif pour recruter du personnel, acquérir les produits et le matériel essentiels (médicaments, microscopes, réactifs, imprimés, etc.) et sous-traiter certains services sont nécessaires pour que le programme fonctionne.

Les justifications de l'utilisation en priorité de la microscopie pour diagnostiquer la tuberculose chez les patients des établissements de santé sont examinées en détail dans la première partie de cet ouvrage.

L'observation directe du traitement dans laquelle une personne formée et supervisée surveille le malade lors de l'ingestion des comprimés est une composante de la stratégie DOTS déterminante pour garantir l'observance de ce traitement (*2*). Les premiers documents de l'OMS à ce sujet soulignaient l'importance de l'observation directe par des agents de santé (*9*). Ultérieurement, l'expérience acquise avec les programmes DOTS de par le monde a montré que des personnes n'appartenant pas au secteur médical, mais formées à cette opération, étaient au moins aussi efficaces pour observer la prise du traitement : il pouvait s'agir de travailleurs sanitaires volontaires appartenant à la communauté au Bangladesh (*10*), de boutiquiers en Afrique du Sud (*11*), de chefs religieux, de travailleurs sanitaires sans formation médicale et de volontaires communautaires. Certaines études récentes ont remis en question la nécessité d'une observation directe du traitement (*12*) ou ont proposé de réduire la fréquence de cette opération à une fois par semaine (*13*). Néanmoins, les avantages pour les agents de santé et les malades d'une réduction de cette fréquence peuvent être compensés par le risque d'augmentation des taux de pharmacorésistance résultant d'une non-observance cachée. Pour être efficace, l'observateur du traitement doit être accessible et acceptable pour le malade, être formé par le service de santé et être responsable devant celui-ci.

Pour assurer un approvisionnement ininterrompu en antituberculeux, les exigences sont claires. Il faut, en outre, garantir la qualité des médicaments, notamment s'ils sont fournis sous forme d'associations en proportions fixes, plus sensibles aux problèmes de fabrication (voir « Quels sont les avantages et les inconvénients des associations en proportions fixes d'antituberculeux ? », page ...).

Le système de notification de l'OMS, qui permet une surveillance simple et fiable des progrès des malades et des performances programmatiques, est décrit dans « Pourquoi un système d'enregistrement et de notification et quel système recommandons-nous ? » (page ...). Les dossiers tenus dans le cadre des programmes DOTS peuvent facilement être contrôlés pour vérifier leur cohérence interne et leur cohérence avec les autres dossiers et faire l'objet d'une vérification externe par réexamen des lames de frottis, entretien avec les malades et les agents de santé et surveillance de la consommation de médicaments et de fournitures. La recherche opérationnelle en vue d'une analyse et d'une amélioration continues du programme constitue un autre volet de la surveillance et de l'évaluation systématiques.

Des modifications de la stratégie DOTS ont été proposées – par exemple la prise en compte de certains problèmes comme la co-infection tuberculose/VIH et la tuberculose multirésistante. La stratégie de base modifiée est généralement connue sous l'appellation DOTS Plus (*14*). Des éléments supplémentaires ont également été proposés pour les pays où l'incidence de la tuberculose est faible (Tableau 57), et notamment le dépistage actif des cas parmi certains groupes à haut risque, la pratique systématique de tests de sensibilité aux antituberculeux et une application plus large du traitement de l'infection tuberculeuse latente.

Le point sur l'expansion de la stratégie DOTS

L'OMS reçoit des rapports sur la mise en oeuvre de la stratégie DOTS de la part des programmes nationaux de lutte antituberculeuse et publie des rapports annuels mondiaux sur la lutte contre la tuberculose depuis 1997. Le rapport 2003 fournit des informations sur le dépistage en 2001 et sur les issues du traitement pour les malades enregistrés en 2000. Les sept rapports publiés montrent que le nombre de pays appliquant la stratégie DOTS est passé de 70 en 1995 à 155 en 2003, et que 7,1 millions de malades ont été traités dans le cadre d'un programme DOTS entre 1995 et 2000.

A la fin de l'année 2002, 61 % de la population mondiale avait accès au traitement DOTS, mais 32 % seulement du nombre estimé de nouveaux cas de tuberculose à frottis positifs étaient enregistrés dans des programmes DOTS (*15*).

Parmi les obstacles s'opposant à une expansion rapide de la stratégie DOTS, on peut mentionner le manque de moyens financiers, les problèmes de ressources humaines, l'insuffisance des infrastructures sanitaires, les difficultés à se procurer de manière fiable des antituberculeux de bonne qualité et les lacunes dans l'information du public à propos des dangers de la tuberculose (*16*). Pour aplanir ces obstacles, l'OMS, conjointement avec des pays supportant une forte charge de morbidité, a développé le Plan stratégique mondial d'expansion de la stratégie DOTS, qui décrit les mesures et les ressources nécessaires pour étendre rapidement la stratégie DOTS, en vue de réaliser les objectifs mondiaux de la lutte antituberculeuse (*17*). Pour que ce plan réussisse, il faut accroître les investissements en termes de ressources humaines et financières et disposer de nouvelles stratégies et de moyens supplémentaires pour faire face aux difficultés mondiales et locales pour endiguer la tuberculose, notamment la tuberculose associée au VIH.

Tableau 57

DOTS à l'intention des pays où l'incidence de la tuberculose est faible[a]

Composantes nécessaires parmi l'ensemble de mesures stratégiques DOTS	Volets supplémentaires de la lutte antituberculeuse pour les pays de faible incidence
Engagement du gouvernement à mener une lutte durable contre la tuberculose	Engagement du gouvernement à lutter contre la tuberculose, avec pour objectif l'élimination de cette maladie : • cadre légal comprenant des lois sur la notification obligatoire, l'analyse par cohorte des résultats de traitement et une politique en matière de médicaments ; • politique de lutte contre la tuberculose reposant sur un consensus entre les autorités nationales et les organisations dirigeantes ; • maintien d'un réseau efficace de lutte antituberculeuse à travers l'apport d'un encadrement technique au niveau national et de ressources humaines formées aux niveaux inférieurs.
Examens microscopiques de frottis d'expectorations à la recherche de cas infectieux parmi les personnes se présentant dans des établissements de soins avec des symptômes de tuberculose pulmonaire	Parmi la population générale, dépistage des personnes symptomatiques. Prise en charge des groupes à risque (dépistage actif dans les groupes à haut risque, par exemple). Diagnostic confirmé par culture. Tests de pharmacosensibilité, en particulier dans les groupes à haut risque de pharmacorésistance. Prise en charge des flambées épidémiques (traçage des sources et des contacts, par exemple).
Chimiothérapie standardisée de courte durée pour l'ensemble des cas de tuberculose, avec observation directe du traitement pendant les 2 premiers mois au moins chez les cas infectieux.	Poursuite du traitement sous observation directe au-delà des 2 premiers mois pour les groupes à haut risque et lorsque les taux de guérison sont faibles. Traitement spécial pour les tuberculoses multirésistantes. Traitement préventif pour les personnes récemment infectées et pour certains groupes à haut risque, par exemple les individus infectés par le VIH.
Approvisionnement régulier et ininterrompu en antituberculeux (sous forme d'associations en proportions fixes de qualité contrôlée de préférence)	Réglementation sur l'usage des antituberculeux ; seuls des centres hautement qualifiés disposent des antituberculeux de deuxième intention, destinés au traitement des tuberculoses pharmacorésistantes.
Evaluation et supervision : utilisation de la microscopie de frottis pour évaluer les progrès des malades vers la guérison.	Surveillance reposant sur un système de notification homogène. Réalisation de cultures et d'examens de frottis d'expectorations pour évaluer l'issue du traitement. Surveillance de la pharmacorésistance. Assurance de la qualité des données relatives à la lutte antituberculeuse (système d'audit, par exemple).

[a] Source : Référence *1*.

Références

1. *What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS*. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/CDS/CPC/TB/99.270).
2. Revised international definitions in tuberculosis control. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:213–215.
3. Crofton J. The contribution of treatment to the prevention of tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1962, 32:643–653.
4. The prevention of streptomycin resistance by combined chemotherapy. Medical Research Council. *British Medical Journal*, 1952:1157–1162.
5. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle*, 1991, 72:1–6.
6. *Framework for effective tuberculosis control*. Geneva, World Health Organization, 1994 (document WHO/TB/94.179).
7. *An expanded DOTS Framework for Effective Tuberculosis Control*. Geneva, World Health Organization, 2002 (document WHO/CDS/TB/2002.297).
8. *Global tuberculosis programme. Stop TB at the source: 1995 annual report on the tuberculosis epidemic*. Geneva, World Health Organization, 1995.
9. *Managing tuberculosis at the district level: a training course*. Geneva, World Health Organization, 1994 (document WHO/TB/96.211).
10. Chowdhury AMR et al. Control of tuberculosis by community health workers in Bangladesh. *Lancet*, 1997, 350:169–172.
11. Wilkinson D, Davies GR, Connolly C. Directly observed therapy for tuberculosis in rural South Africa 1991 through 1994. *American Journal of Public Health*, 1996, 86:1094–1097.
12. Walley JD et al. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet*, 2001, 357:664–669.
13. Becx-Bleumink M et al. High cure rates in smear-positive tuberculosis patients using ambulatory treatment with once-weekly supervision during the intensive phase in Sulawesi, Republic of Indonesia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:1066–1072.
14. Farmer P, Kim JY. Community based approaches to the control of multidrug-resistant tuberculosis: introducing « DOTS-plus ». *British Medical Journal*, 1998, 317:671–674.
15. *Global tuberculosis control. WHO Report 2003*. Geneva, World Health Organization, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.316).
16. *Global tuberculosis programme. Report of the ad hoc committee on the tuberculosis epidemic*. Geneva, World Health Organization, 1998 (document WHO/TB/98.245).
17. *Global DOTS expansion plan: progress in TB control in high-burden countries*. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/STB/2001.11).

56. La stratégie DOTS présente-t-elle un bon rapport coût/efficacité ?

I. Smith[1]

On peut évaluer la valeur comparative de différentes interventions en confrontant les intrants et les extrants. Dans le cas des interventions sanitaires, cette opération s'effectue habituellement en combinant les éléments de coût et les impacts. Les évaluations du rapport coût/efficacité sont utiles pour classer par ordre de priorité différentes interventions contre une maladie spécifique, pour évaluer l'intérêt relatif d'interventions concernant la même maladie et pour mobiliser des ressources en faveur des investissements.

Les coûts sont directement comparables dans la mesure où ils sont généralement mesurés de la même façon. En revanche, l'impact d'une intervention n'est pas toujours directement comparable à celui d'une autre intervention. Par exemple, l'incapacité que la vaccination antipoliomyélitique permet de prévenir ne peut être comparée directement au nombre de décès évités par les programmes DOTS. Une certaine forme de standardisation de l'impact est donc nécessaire pour comparer entre elles les interventions.

Le moyen le plus largement utilisé pour analyser en termes relatifs l'efficacité des interventions sanitaires est le rapport coût/efficacité que l'on détermine en convertissant l'impact d'une intervention en une unité commune de bénéfice sanitaire, telle que le nombre d'années de vie épargnées. Cependant, cet indicateur peut sous-estimer la valeur d'interventions contre des maladies qui ne menacent pas le pronostic vital mais qui entraînent une incapacité considérable, comme la lèpre. Le concept d'année de vie corrigée de l'incapacité (DALY) a donc été développé pour servir d'indicateur intégrant des mesures de l'incapacité et de la perte de vie (*1*). Le rapport coût/efficacité d'une intervention peut être mesuré par le coût encouru pour prévenir la perte d'une année de vie corrigée de l'incapacité.

Les coûts des services de santé relevant de la lutte antituberculeuse peuvent être répartis en quatre catégories (Figure 19) :

- coûts fixes des services généraux de santé ;
- coûts fixes des services de lutte contre la tuberculose – c'est-à-dire les coûts engendrés par l'adjonction d'un programme de lutte contre cette maladie aux services généraux de santé, lesquels coûts ne varient pas lorsque le nombre de patients augmente, par exemple les salaires du personnel ;
- coûts marginaux des services de lutte antituberculeuse – coûts associés au diagnostic et au traitement de chaque nouveau patient, par exemple coûts des médicaments ;
- coûts différentiels – mesure combinée des coûts fixes et des coûts marginaux des services de lutte antituberculeuse.

[1] Médecin, Département Halte à la tuberculose, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

Figure 19

Cadre théorique pour évaluer le coût d'un service relevant de la lutte antituberculeuse[a]

Coût

Coût marginal d'un service de lutte antituberculeuse

Coût fixe d'un service de lutte antituberculeuse

Coût fixe d'un service de santé général

Coût différentiel d'un service de lutte antituberculeuse

Nombre de patients

[a] Source : Référence *2*.

Preuves du bon rapport coût/efficacité des programmes DOTS par rapport à d'autres interventions sanitaires

En 1993, la Banque mondiale a publié le rapport *Investing in Health*, qui compare les rapports coût/efficacité de différentes interventions délivrant des soins de santé primaires. Ce rapport estime qu'une lutte efficace contre la tuberculose coûte entre US $20 et 57 par décès évité et entre US $1 et 3 par DALY épargnée. Il a ainsi été constaté que la chimiothérapie antituberculeuse est l'une des interventions sanitaires les plus efficaces, avec la vaccination antirougeoleuse et la supplémentation en vitamine A (*1*). Depuis la publication de ce rapport, les coûts des antituberculeux ont considérablement baissé ; une cure de base ne coûte maintenant pas plus de US $10, contre US $40 à 60 au début des années 1990 (*3*), d'où une augmentation supplémentaire du rapport coût/efficacité des programmes DOTS. Cependant, ce rapport coût/efficacité n'a pas été complètement réévalué dans le contexte du VIH/sida. En réduisant le temps de survie après le traitement des malades tuberculeux, l'épidémie de VIH pourrait le réduire quelque peu.

Preuves du bon rapport coût/efficacité des programmes DOTS par rapport à d'autres stratégies de lutte antituberculeuse

Parmi les autres stratégies de lutte contre la tuberculose figurent la vaccination par le BCG, le traitement préventif et le dépistage actif dans la communauté. Bien que ces stratégies paraissent intéressantes en théorie, elles sont relativement inefficaces dans la pratique pour endiguer la tuberculose en comparaison de la stratégie DOTS.

La vaccination par le BCG des nourrissons est recommandée dans les pays de forte prévalence pour prévenir les formes graves de tuberculose chez l'enfant, telles que la méningite et la tuberculose miliaire. La Banque mondiale a estimé que le BCG coûtait US $7 par DALY épargnée, mais cette intervention n'offre un bon rapport coût/efficacité que si le risque annuel d'infection tuberculeuse est élevé (c'est-à-dire supérieur à 1 %) (*4*). Cependant, le vaccin BCG prévenant principalement les formes non infectieuses de tuberculose, il n'a guère ou pas d'impact sur la transmission de cette maladie.

La Banque mondiale n'a pas estimé le coût par DALY épargnée du traitement préventif, mais a conclu que le dépistage sélectif et le traitement des populations à haut risque (par exemple les contacts au sein des foyers des malades infectieux et les personnes vivant avec le VIH) étaient probablement raisonnables et a mis en garde contre le coût élevé et l'efficacité limitée du traitement prophylactique de masse (*4*).

Théoriquement, le dépistage actif dans la collectivité pourrait être efficace. Néanmoins, comme il apparaît dans la discussion menée dans la partie « Quel est le rôle du dépistage par radiographie périodique de masse dans la lutte antituberculeuse ? », page ..., une telle stratégie se heurte à des limites pratiques très contraignantes. Elle détecterait principalement les cas prévalents qui, dans toutes les situations peuvent être rapidement maîtrisés par la stratégie DOTS (voir « La tuberculose peut-elle être endiguée ? », page ...). En outre, les malades identifiés par ce type d'enquête ont tendance à ne pas mener leur traitement jusqu'au bout.

Preuves du bon rapport coût/efficacité des programmes DOTS par rapport à d'autres stratégies de traitement de la tuberculose

Deux études comparatives précoces du rapport coût/efficacité de différentes stratégies de délivrance du traitement antituberculeux ont été établies à partir de l'expérience acquise dans des pays africains – pour l'une au Botswana (*5*) et pour l'autre dans les pays suivants : Malawi, Mozambique et République-Unie de Tanzanie (*6*). Chaque étude compare la chimiothérapie de courte durée à des schémas thérapeutiques « de longue durée » à base de streptomycine, d'isoniazide et de thioacétazone et à des schémas thérapeutiques ambulatoires comprenant des soins hospitaliers pendant la phase initiale. Bien que le coût des médicaments pour la chimiothérapie de courte durée soit trois fois supérieur à celui de la chimiothérapie standard, l'amélioration des taux de guérison rend la première option plus intéressante sous l'angle du rapport coût/efficacité, en particulier si ce traitement est dispensé en ambulatoire. D'autres études sont venues étayer

ce résultat, et une revue portant sur huit études du rapport coût/efficacité publiées entre 1982 et 1992 a montré que le coût par issue favorable pour la chimiothérapie de courte durée en ambulatoire ne représentait que 19 à 41 % de celui d'un traitement de longue durée avec deux mois d'hospitalisation (*2*).

Les économies de coûts pour les pays qui mettent en oeuvre la stratégie DOTS peuvent être substantielles. Une analyse économique du programme DOTS indien, réalisée par l'OMS en 1996, a estimé qu'un investissement supplémentaire de US $200 millions par an devrait fournir un retour sur investissement de US $750 millions, grâce à la diminution de la prévalence, du nombre de décès et de l'occupation des lits d'hôpitaux qu'il permettrait d'obtenir (*7*).

Cependant, les bénéfices économiques des programmes DOTS sont encore plus importants pour les collectivités que pour les Etats. Dans nombre de pays en développement, les coûts directs des services de diagnostic et de traitement de la tuberculose dans le secteur public sont considérablement inférieurs aux coûts directs et indirects pour les ménages. Une étude menée en Ouganda a été l'une des premières à le montrer, en révélant que, sur un coût total de US $324, la contribution du malade en coûts directs et indirects se montait à US $229 (*8*). Parmi les coûts pour le malade, c'est la perte de revenu, équivalente à 3-4 mois de travail, qui représente habituellement la proportion la plus importante (voir « Quel fardeau sanitaire, social et économique la tuberculose fait-elle peser sur la société ? », page ...) (*9*).

Une étude menée en Thaïlande a apporté des preuves des bénéfices économiques potentiels de la stratégie DOTS pour les collectivités, en montrant que, pour chaque dollar des Etats-Unis investi par l'Etat dans la lutte antituberculeuse, le gain pour la collectivité était de US $50 sur une période de 20 ans (*10*).

Le coût différentiel par habitant de la mise en oeuvre de la stratégie DOTS peut descendre jusqu'à US $0,05 dans certains pays à faible revenu (*11*) et devrait rarement dépasser US $0,20 dans les pays à faible revenu et forte prévalence de la tuberculose.

En résumé, la stratégie DOTS est hautement efficace sur le plan économique et produit des économies importantes pour les Etats et les collectivités. Elle constitue le bon choix pour les planificateurs dans le domaine de la santé et les décideurs politiques. Dans les pays pauvres, elle s'impose comme l'une des principales priorités pour les services de santé et offre d'importants avantages sur les autres stratégies de lutte contre la tuberculose et méthodes de traitement de cette maladie.

Références

1. World Bank. *Investing in Health: 1993 World Development Report*. Oxford, Oxford University Press, 1993.
2. Fryatt RJ. Review of published cost effectiveness studies on tuberculosis treatment programmes. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:101–109.
3. Stop Tuberculosis Initiative. Report by the Director-General. Geneva, World Health Organization, 1999 (document EB105/13, available at http://www.who.int/gb/EB_WHA/PDF/EB105/ee13.pdf).
4. Jamison D. Disease control priorities in developing countries: an overview. In: Jamison D et al. *Disease control priorities in developing countries*. New York, Oxford University Press, 1993.
5. Barnum HN. Cost savings from alternative treatments for tuberculosis. *Social Science and Medicine*, 1986, 23:847–850.
6. Murray CJL et al. Cost effectiveness of chemotherapy for pulmonary tuberculosis in three sub-Saharan African countries. *Lancet*, 1991, 338:1305–1308.
7. Dholakia R, Almeida J. The potential economic benefits of the DOTS strategy against TB in India. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/96.218).
8. Saunderson PR. An economic evaluation of alternative programme designs for tuberculosis control in rural Uganda. *Social Science and Medicine*, 1995, 40:1203–1212.
9. Ahlburg D. *The economic impacts of tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/STB/2000.5; Stop TB Initiative series).
10. Sawert H et al. Costs and benefits of improving tuberculosis control: the case of Thailand. *Social Science and Medicine*, 1997, 44:1805–1816.
11. *Joint tuberculosis programme review: India, February 2000*. New Delhi, World Health Organization Regional Office for South-East Asia, 2000 (document SEA-TB-224).

57. Comment suivre les progrès du traitement ?[1]

T. Santha[2]

Les trois approches permettant de suivre les progrès des malades au cours du traitement sont les évaluations bactériologique, clinique et radiologique.

Evaluation bactériologique

L'évaluation bactériologique peut s'effectuer par un frottis ou une culture. Si la culture est plus spécifique, elle est également onéreuse, prend du temps et impose un long délai avant l'obtention des résultats. En outre, les installations permettant de la pratiquer ne sont pas disponibles partout. Par conséquent, la prise en charge des patients repose généralement sur la microscopie de frottis. Sur la base des résultats de frottis, il est possible de prédire la réponse à un schéma thérapeutique sur 12 mois ne comprenant pas de rifampicine avec un taux de confiance de 90 à 92 % (*1*). Avec une chimiothérapie de courte durée, les bacilles sont détruits rapidement, mais les bacilles morts peuvent continuer d'être excrétés pendant un certain temps, d'où la possibilité que certains malades restent frottis positifs même lorsqu'ils répondent bien au traitement (*2*).

Lors de l'examen mensuel de frottis, on peut observer l'un des quatre schémas présentés dans le Tableau 58. Il apparaît évident que si l'on ne dispose pas de résultats de culture, les séries de frottis à elles seules montrent clairement l'ensemble des évolutions possibles. Ainsi, pour le suivi du traitement, l'examen de culture sert simplement de confirmation. Il est exceptionnel que des patients sous traitement soient durablement frottis négatifs tout en étant positifs à la culture : un patient frottis positifs au départ soit parvient à la négativité des cultures, soit revient à la positivité des frottis.

Il n'est pas nécessaire de pratiquer chaque mois un examen de frottis. L'OMS et l'UICTMR ont recommandé de suivre les progrès du traitement chez les malades frottis positifs en réalisant des frottis d'expectorations en trois occasions : à la fin du deuxième mois, au cours du cinquième mois et à la fin du traitement (*3,4*). Cette façon de procéder permet de prendre des décisions quant à la gestion du traitement sur la base d'un nombre minimal de tests.

La présence dans un rapport de laboratoire des mentions « expectorations impossibles à obtenir » ou « le patient n'expectore pas » n'implique en aucun cas la négativité des frottis ; il importe de considérer ce type de rapport comme insatisfaisant. Chez les patients qui ne produisent pas d'expectorations malgré des instructions détaillées, le chatouillement de la gorge avec un tampon pharyngé ou l'induction des expectorations par une solution saline peuvent provoquer une toux grasse, donnant des expectorations qui se prêtent à l'examen de frottis. La positivité des frottis seule, notamment si le degré de positivité est en baisse, ne doit pas alarmer.

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition antérieure par K. Toman.

[2] Directeur adjoint, Centre de Recherche sur la Tuberculose, Chennai, Inde.

Tableau 58
Interprétation des résultats des examens d'expectorations par microscopie de frottis et par culture au cours de la chimiothérapie antituberculeuse
Month : Mois
Smear : Frottis
Culture : Culture

Response : Réponse
Favourable : Favorable
Fall and rise : « Fall and rise (chute et remontée du nombre des bacilles) »
Failure : Echec

Evaluation clinique
L'évaluation clinique des progrès est largement subjective. La disparition des symptômes cliniques, un mieux-être général, la capacité à reprendre des activités normales et un gain de poids sont des indications d'une amélioration clinique. La persistance ou la réapparition des symptômes associées à une perte de poids – c'est-à-dire à une détérioration objective – indiquent la nécessité de poursuivre les examens microscopiques de frottis. Le taux de sédimentation des érythrocytes et autres ne sont pas des tests fiables et utiles pour suivre les progrès. L'évaluation clinique est souvent le seul moyen disponible pour juger de l'évolution dans les cas de tuberculose extrapulmonaire ou à frottis négatifs : le gain de poids est alors un indicateur précieux.
Evaluation radiologique
La radiographie en série a encore la faveur de nombreux médecins. Cependant, plusieurs études ont montré qu'elle peut être très trompeuse dans l'évaluation des progrès et de l'issue finale du traitement. Les malades peuvent présenter des améliorations sur le plan radiologique et excréter encore des bacilles. Une tuberculose bactériologiquement quiescente peut être classée comme un échec thérapeutique du fait de la présence de lésions résiduelles sur les radiographies, et notamment de cavernes. Des patients dont les résultats bactériologiques sont durablement négatifs peuvent donner des radiographies comportant des modifications que des experts interpréteraient comme une détérioration. Dans une étude menée sur 112 patients présentant une tuberculose bactériologiquement quiescente et suivis pendant 4 ans par des examens bactériologiques et radiographiques, les évolutions radiologiques constatées chez 35 d'entre eux (31 %) ont été classées comme des détériorations. Chez 12 de ces patients (11 %), l'agrandissement ou l'apparition de cavernes a été enregistré. A l'évidence, l'évaluation des patients sur la base des modifications radiologiques uniquement peut induire fortement en erreur (*5*).
Résumé
L'examen microscopique des frottis d'expectorations est une méthode fiable et peu onéreuse pour évaluer les résultats du traitement de malades initialement frottis positifs. Les évaluations radiologiques et cliniques ne permettent pas une évaluation satisfaisante des progrès. La microscopie de frottis est un guide utile pour suivre les progrès et l'issue du traitement : les résultats d'examens de frottis pratiqués à 2 mois, 5 mois et à la fin du traitement donneront une indication valable du succès thérapeutique dans le cadre de programmes de traitement à grande échelle. Les frottis de suivi fournissent des informations fiables sur les progrès du malade et les performances du programme. Néanmoins, le malade ne bénéficie individuellement de l'évaluation bactériologique que si, en cas d'échec thérapeutique, on peut lui fournir une autre cure par un schéma thérapeutique efficace.
Références
1. Devadatta S et al. Comparative value of sputum smear examination and culture examination in assessing the progress of tuberculosis patients receiving chemotherapy. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 34:573–587.
2. Al-Moamary MS et al. The significance of the persistent presence of acid-fast bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis. *Chest*, 1999, 116:726–731.
3. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (document WHO/CDS/TB/2002.313).
4. Enarson D et al. *Management of tuberculosis: a guide for low income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.

5. Fox W. The chemotherapy of tuberculosis in developing countries. In: Heaf F, Rugbsy NL, eds. *Recent advances in respiratory tuberculosis*. London, Churchill, 1968:127–159.

58. Quelle est l'efficacité de la chimiothérapie antituberculeuse et quel est son avenir ?[1]

T. Santha[2]

L'arrivée sur le marché d'antituberculeux efficaces a révolutionné la prise en charge de la tuberculose. L'ère du repos alité, de l'alimentation revigorante et du bon air en sanatorium – ce qu'on pouvait offrir de mieux à quelques privilégiés avant l'avènement de la chimiothérapie – est dépassée et les malades tuberculeux peuvent maintenant être traités efficacement à domicile, sans perturbation majeure de leur vie ou de leur activité professionnelle (voir « Quelles sont les principales conclusions de l'étude de Madras comparant les traitements à domicile et en sanatorium ? », page ...). Les schémas thérapeutiques actuellement recommandés peuvent donner des taux de guérison sans rechute de 90 à 95 %, non seulement dans des essais cliniques contrôlés, mais aussi en conditions programmatiques.

Chez des patients jamais traités contre la tuberculose auparavant, qui prennent leur traitement régulièrement et dans son intégralité, on peut obtenir les résultats suivants :

- Une chimiothérapie standard sur 18 mois, utilisant pendant les 2 premiers mois 3 antituberculeux autres que la rifampicine, donne un taux de guérison potentiel de 96 % et un taux de rechute inférieur à 3 %. Cependant, il a généralement été impossible de mettre en oeuvre à grande échelle ce schéma thérapeutique (voir « Quelle est la durée optimale du traitement ? », page ...).

- Une chimiothérapie de courte durée sur 6 à 8 mois, comprenant de la rifampicine au moins pendant la phase intensive, peut fournir des taux de guérison de 97 à 99 % et un taux de rechute de moins de 6 % (voir « Quelle est la durée optimale du traitement ? », page ...).

- Des patients ayant précédemment rechuté peuvent guérir dans plus de 80 à 90 % des cas s'ils sont traités sur 8 à 9 mois par 5 antituberculeux dont la rifampicine pendant la phase intensive et par 3 antituberculeux pendant la phase d'entretien. En effet, plus de 80 % des rechutes sont dues à des bacilles sensibles (*1*).

- Chez les patients ayant pris de manière incomplète un traitement antérieur, la réponse au nouveau traitement dépendra des antituberculeux et des posologies administrés antérieurement et de la durée de cette administration, car ces facteurs influent sur la sensibilité ultérieure aux antituberculeux (*2*). Des programmes performants parviennent à guérir 70 à 80 % de ces patients (*3*).

- Les patients frottis positifs ayant abandonné une chimiothérapie de courte durée sous observation directe ou un schéma thérapeutique de retraitement ont une faible probabilité de guérison avec des schémas thérapeutiques composés uniquement d'antituberculeux de première intention, car la probabilité de résistance à plusieurs de ces médicaments est élevée. Le traitement de ces patients par des antituberculeux de deuxième intention sur une longue durée (18 à 24 mois) permet d'obtenir une guérison sans rechute chez les deux tiers d'entre eux (voir « De quels schémas thérapeutiques de deuxième intention dispose-t-on et quelle est leur place dans les programmes de lutte antituberculeuse ? », page ...).

Dans l'ensemble, l'efficacité des schémas thérapeutiques actuels est grande : les malades qui observent leur traitement ont une chance supérieure à 98 % de guérir, en général avec une seule cure d'antituberculeux. La plupart des malades qui abandonnent ou rechutent peuvent être guéris avec un schéma thérapeutique de retraitement. Ainsi, le potentiel d'amélioration des taux de guérison par de nouveaux médicaments est faible. Néanmoins, de nouveaux antituberculeux pourraient favoriser la lutte contre la tuberculose en permettant de réduire la durée ou la fréquence du traitement.

Le manque de succès des traitements dans la pratique est souvent dû à l'incapacité à garantir une prise correcte des médicaments plutôt qu'à l'échec d'un traitement convenablement administré (voir « Quelles sont les raisons des échecs thérapeutiques et que peut-on faire pour éviter une issue insatisfaisante du traitement ? », page ..., et « Quelle est la fréquence de l'interruption prématurée par les malades de leur

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition précédente par K. Toman.

[2] Directeur adjoint, Centre de Recherche sur la Tuberculose, Chennai, Inde.

traitement ? », page ...). Avec un programme mal organisé, plus de 30 % des patients abandonnent leur traitement. L'irrégularité dans la prise médicamenteuse est courante, en particulier si cette dernière ne fait pas l'objet d'une observation directe ou si l'approvisionnement en médicaments n'est pas régulier, gratuit et facilement accessible aux malades. La mortalité pendant le traitement (toutes causes confondues) peut être élevée en raison des co-infections par le VIH ou des retards de diagnostic.

Il y a beaucoup à gagner en améliorant les aspects opérationnels des programmes de lutte antituberculeuse (voir « Qu'est-ce que la stratégie DOTS ? », page ...). Cependant, la mise au point de nouveaux antituberculeux pourrait substantiellement faciliter la mise en oeuvre des programmes. Un intervalle plus long entre les doses d'un traitement intermittent (voir « Qu'entend-on par chimiothérapie intermittente et sur quelles bases scientifiques repose-t-elle ? », page ...) permettrait de réduire la fréquence des visites pour les malades et faciliterait l'observation de la prise médicamenteuse – mais il nécessiterait deux ou trois antituberculeux hautement efficaces, ayant une demi-vie et une efficacité similaires. La disponibilité, en plus de l'isoniazide et de la rifampicine, d'antituberculeux de grande efficacité pourrait permettre de réduire la phase initiale intensive, de surmonter la pharmacorésistance et de diminuer le risque de décès pendant les premières semaines de traitement.

Le principal problème qui se pose encore aujourd'hui est le peu ou l'absence d'action des antituberculeux disponibles sur les bacilles quiescents (voir « Comment la chimiothérapie antituberculeuse agit-elle ? », page ...). Le but de la seconde phase de traitement est d'éliminer les bacilles qui se reproduisent lentement ou occasionnellement, par un effet très analogue à celui du traitement préventif chez les personnes infectées par *Mycobacterium tuberculosis* qui ne présentent pas de tuberculose maladie. Un médicament capable d'agir sur les bacilles tuberculeux latents ou un immunomodulateur capable d'améliorer la capacité à détruire ces bacilles permettrait de raccourcir la durée du traitement. Un traitement plus court devrait entraîner une baisse des taux de défaillance et une augmentation des taux de guérison, ainsi qu'une diminution de la charge de travail et des coûts liés au maintien des malades sous traitement.

Certains de ces domaines de recherche sont en cours d'exploration. Cependant, avec la technologie actuelle et une bonne organisation des programmes, la plupart des malades tuberculeux peuvent être guéris et la majorité des sources d'infection tuberculeuse être rendues non infectieuses en l'espace de quelques jours ou semaines de traitement. Si l'on détecte et l'on traite une proportion suffisante des sources infectieuses dans la collectivité, on peut réduire rapidement la prévalence et la transmission de la tuberculose, ainsi que la mortalité due à cette maladie.

Références

1. Cao JP et al. Two-year follow-up of directly-observed intermittent regimens for smearpositive pulmonary tuberculosis in China. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:360–364.
2. Datta M et al. Critical assessment of smear-positive pulmonary tuberculosis patients after chemotherapy under the district tuberculosis programme. *Tubercle and Lung Disease*, 1993, 74:180–186.
3. *Global tuberculosis control. WHO Report 2001*. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).

59. La résistance primaire peut-elle compromettre gravement le succès de la lutte antituberculeuse ?[1]

M. Espinal[2] et *T. Frieden*[3]

Au tout début de la chimiothérapie, les schémas thérapeutiques étaient souvent inadaptés, l'irrégularité dans la prise du traitement courante et le taux d'échec élevé. En conséquence, la prévalence de la tuberculose pulmonaire chronique, avec excrétion de bacilles pharmacorésistants, avait augmenté. Tout le monde craignait que ces malades ne répandent ces bacilles dans la collectivité dans des proportions telles que la résistance primaire (voir « Quels sont les différents types de pharmacorésistance ? », page ...) devienne un problème épidémiologique et clinique analogue à celui de la résistance à la pénicilline pour les infections à staphylocoque. On avait rapporté des chiffres alarmants concernant la proportion de pharmacorésistance parmi les nouveaux malades (50 % ou plus), principalement dans les pays en développement où il s'agissait en réalité, dans la plupart des cas, d'échecs thérapeutiques (méconnus) et donc d'une résistance acquise, et non pas d'une résistance primaire.

Il n'a pas été possible de comparer les données provenant de plusieurs rapports ou enquêtes cliniques, principalement à cause des différences considérables entre les techniques de laboratoire, les critères de résistance et les méthodes de sélection des groupes de patients pour examen qui sont appliqués.

Le projet mondial OMS/UICTMR pour la surveillance de la résistance bactérienne aux médicaments antituberculeux est venu à bout de ces problèmes méthodologiques. Des enquêtes épidémiologiques ont été menées entre 1994 et 1999 dans plus de 72 pays/régions, en utilisant des méthodes rigoureuses, notamment la constitution d'échantillons représentatifs de la population, la différentiation soigneuse entre nouveaux cas et cas antérieurement traités, des méthodes d'analyse standardisées et un programme international d'essais d'aptitude (*1*). On a ainsi obtenu des tendances pour 28 pays/régions.

Parmi les 65 pays/régions couverts par les enquêtes, 11 ont présenté une prévalence relativement élevée de la tuberculose multirésistante (voir Figure 20). Dans les autres sites étudiés, on n'a relevé aucun signe d'un problème majeur, ce qui laisse à penser que la tuberculose multirésistante est loin d'être universellement répandue. Bien qu'une forte prévalence de la résistance à la streptomycine ait été attestée dans de nombreux pays, ce résultat n'a qu'une importance limitée dans la mesure où cet antituberculeux n'est plus utilisé pour le traitement des nouveaux patients dans nombre de ces pays (*2*). Une forte prévalence de la résistance à l'isoniazide – mais pas à la rifampicine ou à l'éthambutol – a aussi été relevée.

Figure 20

Pays/régions où l'on a relevé les plus fortes prévalences de la tuberculose multirésistante dans le cadre du projet mondial OMS/UICTMR pour la surveillance de la résistance bactérienne aux médicaments antituberculeux[a]

Prévalence
Estonie
Henan (Chine)
Lettonie
Ivanovo (Russie)
République dominicaine
Tomsk (Russie)
Iran
Côte d'Ivoire
Zhejiang (Chine)
Mozambique
Tamil Nadu (Inde)

[a] Source : Référence *1*.

Le Tableau 59 fournit des informations sur la distribution de la résistance parmi les nouveaux cas de tuberculose.

Les données provenant de 28 pays/sites ayant mené deux enquêtes comparables ou plus ne révèlent aucune indication d'une augmentation de la pharmacorésistance parmi les nouveaux cas (c'est-à-dire de la

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition antérieure par K. Toman.
[2] Médecin, Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.
[3] Médecin, Halte à la tuberculose, Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde.

résistance primaire) entre 1994 et 1999. Dans la mesure où l'on peut observer des tendances, il semble que les niveaux de cette résistance soient plutôt stables dans la plupart des régions.

La surveillance systématique et la modélisation laissent supposer que le nombre de nouveaux cas de tuberculose trouvés pharmacorésistants, et en particulier multirésistants, restera faible dans la plupart des parties du monde (*4*). Cette prédiction découle de l'hypothèse selon laquelle les souches multirésistantes de *Mycobacterium tuberculosis* disposent d'un génotype dont la valeur sélective est relativement faible (elles sont moins transmissibles ou ont une plus faible probabilité de provoquer une infection tuberculeuse si elles sont transmises) par rapport aux souches pharmacosensibles. La valeur sélective relative est mesurée en divisant la probabilité de trouver une souche résistante dans un cluster présentant des polymorphismes de longueur des fragments de restriction par la probabilité de trouver une souche sensible dans ce cluster. Compte tenu de la faiblesse de la valeur sélective relative, les souches multirésistantes ont, en moyenne, une moindre probabilité de persister à travers les cycles de transmission auto-entretenue, et les nouveaux cas multirésistants résultent en général principalement des faibles taux de guérison parmi les cas pharmacosensibles ou monorésistants.

Des taux de défaillance élevés peuvent entraîner des taux importants de multirésistance chez les nouveaux cas, comme on l'observe par exemple en Estonie, en Lettonie et dans certaines parties de la Fédération de Russie. Dans ces conditions, le principal remède est d'obtenir des taux de guérison élevés pour les tuberculoses sensibles et monorésistantes. Des antituberculeux de deuxième intention seraient nécessaires pour traiter les cas individuels de tuberculose multirésistante, mais leur nécessité pour contenir une épidémie de multirésistance dépend de la valeur sélective relative des souches en question, des caractéristiques de la population hôte et de facteurs environnementaux (surpeuplement, par exemple) qui influent sur la dynamique de transmission. Dans un cas extrême, il a été signalé qu'une souche extrêmement vivace de tuberculose multirésistante s'était répandue rapidement et très largement parmi des malades du sida gravement immunodéprimés, hospitalisés dans des conditions inadaptées du point de vue de la prévention des infections (*5*). De même, il est probable que certaines souches de tuberculose multirésistante peuvent se propager amplement parmi des prisonniers mal nourris et logés dans des locaux surpeuplés (*6*). Dans un tel contexte, des antituberculeux de deuxième intention peuvent s'avérer nécessaires pour contenir une épidémie de tuberculose multirésistante. A l'inverse, il est loin d'être certain que les souches de tuberculose multirésistante puissent être à l'origine d'une épidémie auto-entretenue à l'échelle d'une collectivité, notamment en l'absence d'immunodéficience notable dans cette collectivité.

Tableau 59

Résistance à un ou plusieurs antituberculeux dans 58 pays/zones dans lesquels des enquêtes ont été réalisées entre 1996 et 1999 chez des malades nouvellement diagnostiqués et non traités auparavant contre la tuberculose[a]

Souches	Médiane	(Minimum, maximum)
Nombre total de souches examinées		
Nombre total de souches résistantes		
Résistantes à l'un quelconque des antituberculeux		
Résistantes à l'isoniazide		
Résistantes à la rifampicine		
Résistantes à la streptomycine		
Résistantes à l'éthambutol		
Résistantes à deux antituberculeux		
Résistantes à trois antituberculeux		
Résistantes à quatre antituberculeux		
Multirésistantes[b]		

[a] Source : Référence *3*.

[b] Résistance au moins à l'isoniazide et à la rifampicine.

On dispose maintenant de preuves suffisantes attestant qu'avec le traitement standard, le pronostic pour les patients présentant une résistance primaire à un seul antituberculeux – sous réserve qu'il ne s'agisse pas de la rifampicine – est presque aussi favorable que celui des patients porteurs de bacilles sensibles (*7*). Seul un niveau très élevé de résistance primaire dans une population peut réduire substantiellement le taux de succès global de la chimiothérapie standard en deux phases, incluant une phase initiale avec quatre

antituberculeux par jour. Il n'y a donc aucune raison de supposer que la pharmacorésistance primaire devient un danger pour la collectivité plus important que le danger actuel d'exposition à l'infection par des bacilles sensibles.

Références

1. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Report 2, Prevalence and trends*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.278).
2. Rabarijaona L et al. Replacement of streptomycin by ethambutol in the intensive phase of tuberculosis treatment: no effect on compliance. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:42–46.
3. Espinal MA et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344:1294–1303.
4. Dye C, Espinal MA. Will tuberculosis become resistant to all antibiotics? *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 2001, 268:45–52.
5. Frieden TR et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:1229–1235.
6. Kimerling ME et al. Inadequacy of the current WHO re-treatment regimen in a central Siberian prison: treatment failure and MDR-TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:451–453.
7. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:2537–2545.

60. Quelles sont les clés de la guérison ?

K. Toman[1]

Comment se fait-il que les taux de guérison restent bas dans de nombreuses régions, malgré l'extraordinaire puissance du traitement actuel ?

Certains médecins pensent qu'il n'est possible d'atteindre des taux de succès thérapeutique élevés que dans certains centres de traitement particulièrement performants et que les taux de succès resteront faibles tant que des antituberculeux plus efficaces n'auront pas été mis sur le marché. Il s'agit d'un point de vue plutôt superficiel. Pendant plus de 25 ans, on a disposé d'antituberculeux à partir desquels on pouvait composer des schémas thérapeutiques efficaces à près de 100 %, peu coûteux, non toxiques et accessibles. La clé de la guérison ne réside donc pas dans l'introduction de médicaments ou de schémas thérapeutiques nouveaux et plus performants, mais ailleurs (voir « Quelles sont les raisons des échecs thérapeutiques et que peut-on faire pour éviter une issue insatisfaisante du traitement ? », page ...).

L'une des principales exigences techniques pour le succès du traitement est la prescription d'un schéma thérapeutique approprié, c'est-à-dire uniquement d'un schéma dont l'efficacité a été établie par des essais contrôlés. Un schéma thérapeutique doit comprendre au moins deux antituberculeux auxquels les bacilles du malade sont sensibles. L'antituberculeux choisi doit être administré à la même posologie, à la même fréquence (traitement quotidien ou intermittent) et pendant la même durée que dans les essais contrôlés. Les écarts à cette règle non étayés par des éléments scientifiques et ne pouvant être clairement justifiés doivent être considérés comme des erreurs médicales.

Un autre préalable technique, quasi obligatoire, est la régularité de la prise médicamenteuse. Depuis l'apparition de la chimiothérapie, beaucoup de choses ont changé. Les associations médicamenteuses et leurs posologies ont été modifiées, tout comme la fréquence et la durée d'administration du traitement, mais la nécessité d'une prise régulière demeure. Aucun schéma thérapeutique ou antituberculeux innovant n'a remis en question la nécessité d'une régularité à long terme, et la prise irrégulière du traitement augmente le risque d'échec thérapeutique. Il faut garder à l'esprit que la principale raison de cet échec n'est pas la pharmacorésistance, mais l'irrégularité de la prise des antituberculeux.

Il est illusoire d'espérer que de nouveaux antituberculeux résolvent ce principal problème du traitement, à moins qu'on découvre un schéma thérapeutique ne nécessitant qu'une injection ou la prise des médicaments sur quelques jours seulement. Le succès du traitement est conditionné tout autant par des facteurs opérationnels que par des facteurs techniques.

Même les schémas thérapeutiques les plus efficaces disponibles actuellement, indépendamment de l'association médicamenteuse ou de la durée du traitement, peuvent échouer s'ils ne sont pas administrés régulièrement. Ainsi, aujourd'hui, ce n'est pas le manque de connaissances sur le traitement approprié mais l'administration inadéquate du traitement (*1*) qui est la clé du problème (voir « Quelles sont les raisons des échecs thérapeutiques et que peut-on faire pour éviter une issue insatisfaisante du traitement ? », page ...). C'est l'un des problèmes qui peut être résolu non par des moyens techniques ou médicaux, mais principalement par des mesures organisationnelles. S'assurer de la prise régulière des antituberculeux est une tâche organisationnelle par excellence et il a été déclaré avec raison que la lutte antituberculeuse était essentiellement un problème de gestion. Presque toutes les tentatives pour s'assurer de l'observance du traitement par une éducation sanitaire – par exemple en informant scrupuleusement les patients de l'importance de la régularité de la prise médicamenteuse et du mauvais pronostic en cas d'irrégularité de cette prise – se sont révélées insuffisantes pour inciter les malades à prendre leurs médicaments aussi régulièrement que prévu par la prescription (voir « Quelle est la fréquence de l'interruption prématurée par les malades de leur traitement ? », page ...). La motivation verbale des malades réussit rarement, à moins qu'elle ne s'effectue dans un cadre organisationnel adapté, remplissant certaines exigences opérationnelles.

Exigences opérationnelles

Les services thérapeutiques doivent être facilement accessibles. Les personnes qui se sentent très malades peuvent être prêtes à parcourir de grandes distances pour consulter un médecin réputé. Cependant, elles peuvent rarement répéter ce voyage ou rester sur le lieu de traitement pendant longtemps. Les services thérapeutiques doivent donc être faciles à atteindre et gratuits (*2,3*).

Les services thérapeutiques doivent être acceptables pour la collectivité et utilisés par elle. Le personnel de santé doit être en mesure de communiquer avec les patients dans leur propre langue et se montrer

[1] Décédé.

compatissant à l'égard de leurs plaintes et de leurs besoins. Il convient d'aider les malades à résoudre les problèmes qui les amènent à ne pas observer le traitement. Les services doivent être compatibles avec les croyances, les traditions et les habitudes locales, tout en restant efficaces. En bref, ils doivent inspirer confiance (voir « Quelle est l'importance de la défaillance (interruption du traitement) dans la chimiothérapie antituberculeuse ? », page ...).

Les antituberculeux doivent toujours être disponibles en quantités suffisantes. Lorsqu'il faut renvoyer les malades parce que les antituberculeux sont en rupture de stock, l'effet sur la régularité du traitement est forcément préjudiciable.

Le traitement doit faire l'objet d'une observation directe. Cela signifie que chaque dose doit être administrée sous l'oeil d'un individu formé et responsable. Ce point est très important lorsque la rifampicine fait partie du schéma thérapeutique, et tout particulièrement pendant la phase intensive du traitement, lorsque la charge bactérienne est la plus importante. Néanmoins, il n'est pas toujours facile d'organiser un tel traitement pour chaque malade. Dans nombre de cas, des dispositions individuelles pour l'observation du traitement doivent être prises. Il est parfois nécessaire de déléguer cette observation à d'autres établissements ou individus, par exemple à un hôpital ou à un poste de santé situé à proximité du lieu de travail ou du domicile du malade.

En résumé, le traitement doit être organisé en vue d'être pratique pour le malade plutôt que pour le service thérapeutique.

Actuellement, la clé de la guérison doit être recherchée dans l'organisation de la délivrance du traitement. Même le meilleur schéma thérapeutique aura un faible taux de succès si les services thérapeutiques ne privilégient pas la coopération des malades. Par ailleurs, même un traitement un peu moins bon peut donner d'excellents résultats s'il est délivré dans le cadre d'une organisation adéquate.

Références

1. Fox W. General considerations on the choice and control of chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1972, 47:51–71.
2. *WHO Expert Committee on Tuberculosis. Eighth report*. Geneva, World Health Organization, 1964 (WHO Technical Report Series, No. 290).
3. *WHO Expert Committee on Tuberculosis. Ninth repor*t. Geneva, World Health Organization, 1974 (WHO Technical Report Series, No. 552).

61. Quelle est l'importance de la défaillance (interruption du traitement) dans la chimiothérapie antituberculeuse ?[1]

N. Bock[2]

La cause la plus importante *d'échec du traitement* antituberculeux chez les malades dépistés est le non-achèvement du traitement, ou défaillance, de même que le faible taux d'achèvement des traitements est la principale cause *d'échec des programmes de lutte antituberculeuse*, dans la mesure où les patients défaillants continuent de transmettre la tuberculose dans la collectivité, avec parfois une pharmacorésistance acquise. Des taux de succès thérapeutique de 70 à 85 % au moins sont nécessaires pour garantir une réduction substantielle de l'incidence de la tuberculose (*1*). Les analyses systématiques de cohorte révèlent fréquemment que moins de la moitié des patients ayant débuté une chimiothérapie antituberculeuse achèvent effectivement celle-ci.

On dispose depuis plus de 40 ans de schémas thérapeutiques capables de guérir presque tous les malades tuberculeux, pourtant une forte proportion des malades dépistés ne sont pas traités avec succès. Le rapport de 1964 d'un programme de traitement de la tuberculose en communauté appliqué dans le sud de l'Inde et utilisant un schéma thérapeutique isoniazide + acide *p*-aminosalicylique (PAS) indiquait que 64 % seulement des 123 malades étaient négatifs à la culture au bout de 12 mois, alors que le schéma thérapeutique qui leur était administré était capable de donner un taux de guérison de 90 % (*2*). Ce faible niveau de succès a été attribué à l'incapacité des services de santé à maintenir l'observance du traitement par les malades. Au bout de la période de 12 mois, 27 % des patients avaient refusé le traitement, 10 % étaient décédés ou partis et moins de la moitié de ceux restants étaient venus chercher 80 % au moins de leurs médicaments.

La comparaison des résultats d'une trithérapie (streptomycine + thioacétazone + isoniazide) délivrée par des services de santé ordinaires au Kenya avec ceux d'essais cliniques contrôlés, réalisés dans le même pays, indique l'importance des défaillances comme de l'organisation des services thérapeutiques dans le succès thérapeutique (*3*). La trithérapie a permis d'obtenir la négativité au bout d'un an chez 96 % des sujets des essais cliniques contrôlés mais chez 76 % seulement des patients des services de santé ordinaires. La proportion de malades ayant suivi 12 mois de phase d'entretien dans les programmes d'essais cliniques bien organisés était de 91 % contre 51 % pour les patients des services de santé ordinaires.

L'interruption du traitement est une difficulté majeure dans presque toutes les régions. Dans la ville de New York, par exemple, on a constaté que 11 % seulement des malades qui avaient débuté un traitement en ambulatoire dans un hôpital en 1988, avant que le programme de lutte antituberculeuse ne soit amélioré, avaient achevé ce traitement (*4*). L'incapacité à obtenir des taux d'achèvement élevés était un facteur sous-jacent à la fois de l'augmentation considérable de la tuberculose à New York et de l'émergence d'une pharmacorésistance aux Etats-Unis à la fin des années 1980 et au début des années 1990 (*4-6*). Des facteurs liés au patient ont été associés à une plage du taux de défaillance due à une mauvaise compréhension du schéma thérapeutique (*7*) et à la crainte de la discrimination découlant de la stigmatisation associée à la tuberculose (*8*), à la charge financière du traitement ou à la distance à parcourir pour se rendre au centre de santé (*9*). Les facteurs liés au système de santé incluent le manque de fiabilité de l'approvisionnement, les horaires inadaptés du centre de santé, l'éducation insuffisante des patients et le manque de motivation du personnel (*10*).

Au bout d'un à 2 mois de traitement efficace, le malade se sent libéré de ses symptômes. A partir de ce moment, il lui semble inutile de prendre ses médicaments qui peuvent être désagréables à ingérer et donner lieu à des effets indésirables mineurs plus inconfortables que la maladie elle-même. Se réjouir de son rétablissement et vouloir arrêter les médicaments est tout simplement une réaction naturelle.

L'arrêt du traitement a été observé pour un certain nombre d'autres affections nécessitant la prise prolongée de médicaments, comme les maladies cardio-vasculaires, le rhumatisme articulaire aigu, la lèpre, l'épilepsie, le diabète et la prophylaxie du paludisme. C'est également le cas pour l'auto-administration de contraceptifs oraux.

Le dictionnaire définit la défaillance comme le fait de manquer à ses obligations morales, financières ou légales. Lorsque cette défaillance peut être préjudiciable à l'individu ou à la collectivité, une mesure préventive ou corrective doit être prise. Dans le cas d'un malade tuberculeux, l'irrégularité ou l'arrêt

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition antérieure par K. Toman.

[2] Médecin, Research and Evaluation Branch, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique.

prématuré de la prise médicamenteuse a généralement des conséquences graves, non seulement pour ce malade, mais aussi pour la collectivité dans son ensemble. Il est de l'obligation morale, si ce n'est légale, des services de santé de prendre les précautions nécessaires. Cependant, sachant que l'interruption ou l'arrêt du traitement à l'initiative du patient est un aspect courant du comportement humain, ces précautions doivent être des composantes essentielles de la stratégie thérapeutique – et donc être intégrées à l'organisation du traitement. La prévention et la gestion des défaillances font partie intégrante du traitement et sont donc – par principe et incontestablement – de la responsabilité du médecin ou de la personne chargée du traitement. La stratégie DOTS transfère la responsabilité ultime de la guérison du malade au système de santé. Par conséquent, si l'échec thérapeutique est dû à la défaillance du patient, il est injuste de tenir celui-ci comme principal responsable.

Tant que les organisateurs des services thérapeutiques n'accepteront pas cette responsabilité, même les schémas thérapeutiques les plus efficaces ne parviendront pas à fournir le niveau élevé de succès thérapeutique et épidémiologique dont ils sont capables.

Néanmoins, il est plus aisé d'identifier les causes de défaillance que d'y remédier. De nombreux professionnels de la santé pensent que l'éducation des malades et du public suffit pour garantir l'observance des instructions médicales. Malheureusement, l'expérience a montré que de tels efforts, voire même les instructions détaillées d'un médecin, sont généralement insuffisants pour inciter les malades à prendre le schéma thérapeutique prescrit.

Pour motiver les gens, il faut bien plus que des informations et des instructions : c'est une question de relations humaines et cela suppose de comprendre les problèmes non médicaux des patients, leur mode de vie, leur travail, leurs croyances, leurs souhaits, leurs craintes et leur attitude envers les médecines traditionnelle et moderne. Motiver les gens nécessite de parler leur « langage » et d'effacer les distances intellectuelles et sociales, d'éliminer les obstacles culturels et de modifier les mentalités et les habitudes. Les facteurs influant positivement sur la motivation sont l'efficacité professionnelle, la bonne ambiance de travail, la compassion et l'identification du personnel à la collectivité qu'il sert.

En résumé, la motivation est un problème de communication humaine, qui se pose différemment d'un patient à l'autre. De ce fait, il est impossible de donner une recette unique et universellement applicable pour y parvenir. Une mauvaise communication avec le patient, une démarche condescendante ou un comportement irrespectueux conduiront à s'aliéner le patient et à le rendre méfiant, d'où un rejet du traitement.

Le seul moyen de s'assurer de la prise du traitement selon les prescriptions est l'observation directe de la prise médicamenteuse (voir « Quels sont les mérites de la chimiothérapie sous observation directe ? », page ...). Dans le cadre d'un programme avec observation directe efficace, tous les besoins et les préoccupations du patient sont pris en compte et un lien humain est tissé entre celui-ci et l'observateur du traitement de manière à minimiser le risque de défaillance.

Parmi 725 275 cas frottis positifs notifiés à l'OMS dans la cohorte de 1998 et recevant une chimiothérapie standard de courte durée dans le cadre d'un programme DOTS, le taux de défaillance global était de 6 % (*11*). En prenant en compte les patients non évalués comme défaillants, on a relevé un taux de défaillance chez les personnes traitées dans un programme DOTS inférieur au quart de celui observé chez des personnes participant à un programme non DOTS (11 % contre 58 %). Ainsi, la stratégie DOTS, si elle est appliquée avec succès, permet de faire face aux problèmes organisationnels pour les systèmes de santé qui sont des facteurs de défaillance des patients.

Références

1. Styblo K. *How should a tuberculosis control program be evaluated?* [Unpublished talk at the World Congress on Tuberculosis, Bethesda, MD, 17 November 1992, cited by Hadler JL. Control of tuberculosis. In: Friedman LN, ed. *Tuberculosis: current concepts and treatment*, 2nd ed. Boca Raton, CRC Press, 2001.]
2. Frimodt-Møller J, Acharyalu GS, Pillai KK. A controlled trial of the effect of domiciliary tuberculosis chemotherapy programme in a rural community in South India. *Indian Journal of Medical Research*, 1981, 73:S1–S80.
3. Kent PW et al. The therapy of pulmonary tuberculosis in Kenya: a comparison of results achieved in controlled clinical trials with those achieved in routine services. *Tubercle*, 1970, 51:24–38.

4. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City: human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 144:745–749.
5. Frieden TR et al. Tuberculosis in New York City – turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229–233.
6. Meeting the challenge of multidrug-resistant tuberculosis: summary of a conference. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1992, 41:51–57.
7. Barnhoorn F, Adriaanse H. In search of factors responsible for noncompliance among tuberculosis patients in Wardha District, India. *Social Science and Medicine*, 1992, 34:291–306.
8. Liefooghe R et al. Perception and social consequences of tuberculosis: a focus group study of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. *Social Science and Medicine*, 1995, 41:1685–1692.
9. Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. A social behavioral account of patient adherence. *American Review of Respiratory Disease*, 1993, 147:1311–1320.
10. Rouillon A. Problems raised by the organization of an efficient ambulatory treatment for tuberculosis patients. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47:68–93.
11. *Global tuberculosis control. WHO Report 2000*. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).

62. Quelle est l'importance du suivi et la fréquence des rechutes après l'achèvement du traitement ?[1]

T. Santha[2]

La rechute désigne la situation d'un individu antérieurement traité contre la tuberculose et déclaré comme guéri ou comme ayant achevé son traitement, chez lequel on diagnostique une tuberculose bactériologiquement positive (d'après frottis ou culture) (*1*).

Avant l'apparition de la chimiothérapie antituberculeuse, on n'observait que rarement la guérison complète des cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs. Les pathologistes et les cliniciens soutenaient que la maladie ne guérissait pratiquement jamais au sens strict du terme, mais pouvait seulement être stoppée dans son développement, stabilisée ou rendue inactive. Comme il restait presque toujours des bacilles dans les résidus de lésions tuberculeuses, les rechutes étaient courantes, ce qui justifiait l'adoption d'une politique de suivi pendant la vie entière des patients ayant achevé leur traitement. Ces patients étaient enregistrés dans un registre tenu à jour et examinés à intervalles de plusieurs mois ou au moins d'une année. Cette pratique faisait néanmoins peser une charge croissante sur les services de santé, qui absorbait une part substantielle du temps de travail du personnel et des ressources financières. L'énorme succès de la chimiothérapie a remis en question l'utilité d'un suivi de durée indéfinie et a suscité des demandes pour que cette politique soit réévaluée. Dans cet objectif, il faut répondre à deux questions :

- Quelle est la fréquence des rechutes ?
- Comment les rechutes sont-elles décelées ?

Dans le cadre d'une enquête longitudinale et d'études analytiques, on a constaté que les rechutes représentaient encore 15 à 20 % environ de l'incidence annuelle de cas infectieux nouvellement enregistrés (*2-4*). Des essais cliniques contrôlés, dans lesquels les patients étaient suivis régulièrement pendant 2 ans ou plus, ont mis en évidence un taux de rechute de 3 à 7 % environ avec la chimiothérapie standardisée de courte durée. Des résultats similaires ont été obtenus soit avec un schéma thérapeutique sur 6 mois comprenant de la rifampicine sur toute la durée du traitement, soit avec un schéma sur 8 mois, si la rifampicine n'était administrée que pendant la phase intensive initiale. Près de 80 % de rechutes se sont produites dans les 6 premiers mois suivant l'arrêt du traitement (*5*) et plus des trois quarts étaient dues à des bacilles sensibles aux antituberculeux antérieurement employés *(6*), d'où la possibilité de retraiter sans problème.

On a également constaté que le risque individuel de rechute parmi les personnes ayant des antécédents de tuberculose bactériologiquement confirmée variait substantiellement et dépendait de trois facteurs :

- la prise par ces personnes d'un traitement (si un patient n'a pas reçu de traitement, il doit être considéré comme un cas de tuberculose récurrente, et non de rechute) ;
- l'adéquation et la prise régulière du schéma thérapeutique ; et
- le temps écoulé depuis l'obtention de la conversion négative des frottis ou des cultures.

On trouve le plus fort taux de rechute (environ 5 % par an) chez les personnes n'ayant jamais reçu aucun traitement, puis un taux un peu moins élevé (environ 2 % par an) chez les patients ayant reçu un traitement antérieur inadapté (*7*). Au bout de 3 à 5 ans, le risque a diminué dans les deux groupes de manière appréciable et atteint 1 % environ (*7*).

Le principal résultat à noter est l'effet frappant de la prise d'un traitement adapté sur le taux de rechute, qui tombe à quelques cas par million et par an (*8,9*). Bien que ce risque reste considérablement supérieur à celui encouru par les personnes sans antécédent de tuberculose, il ne justifie pas un suivi des patients sur toute leur durée de vie. En outre, même avec une surveillance active, les cas de rechute ont été principalement découverts grâce au signalement des symptômes plutôt que dans le cadre d'un examen systématique de suivi. Dans une enquête longitudinale sur 12 ans, on a soumis chaque sujet présentant des

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition antérieure par K. Toman.
[2] Directeur adjoint, Centre de Recherche sur la Tuberculose, Chennai, Inde.

antécédents de tuberculose à des examens bactériologiques tous les 6 mois et à une radiographie une fois par an. Moins de la moitié des rechutes ont été découvertes par un examen systématique, en dépit d'une grande rigueur scientifique.

Chez les personnes convenablement traitées, le risque de rechute est trop faible pour justifier un suivi prolongé (*10*). Les examens systématiques de suivi sont donc en général inutiles. C'est à cette conclusion que sont parvenus les Centers for Disease Control of the Public Health Service des Etats-Unis d'Amérique (*11*) et les enquêteurs ayant suivi des patients traités en Ecosse (*12*). Les premiers ont déclaré (*11*) que les patients ayant suivi jusqu'à son terme une chimiothérapie appropriée devaient être considérés comme guéris. Il n'est donc pas nécessaire de les rappeler systématiquement à intervalles donnés pour les soumettre à une radiographie. En effet, le suivi à vie de ces patients détourne du personnel clinique et des ressources de la tâche cruciale qu'est la prestation de services à des personnes qui en ont réellement besoin.

Cependant, ces anciens patients doivent être fortement incités à revenir sans délai pour examen s'ils présentent des symptômes évocateurs de la tuberculose (*10*). Les généralistes et autres médecins susceptibles de recevoir des patients avec des antécédents de tuberculose doivent être informés des possibilités de rechute et de la nécessité de procéder rapidement à une évaluation en cas de symptômes respiratoires récurrents (tels qu'une toux prolongée). Néanmoins, il faut aussi comprendre que, chez ces patients symptomatiques, la toux est plus souvent la conséquence de lésions pulmonaires bactériologiquement quiescentes irréversibles que la preuve d'une récurrence de la tuberculose maladie (*13*).

Références

1. Revised international definitions in tuberculosis control. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 5:213–215.
2. Chan-Yeung M et al. Reactivation of inactive tuberculosis in Northern Canada. *American Review of Respiratory Disease*, 1971, 104:861–865.
3. Steinbruck P et al. The risk of tuberculosis in patients with fibrous lesions radiologically diagnosed. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47:144–171.
4. Nakielna EM, Cragg R, Grzybowski S. Lifelong follow-up of inactive tuberculosis: its value and limitations. *American Review of Respiratory Disease*, 1975, 112:765–772.
5. Controlled clinical trial of four 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Second report. Second East African/British Medical Research Council Study. *American Review of Respiratory Disease*, 1976, 114:471–475.
6. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:40–45.
7. Grzybowski S et al. Reactivations in inactive pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1966, 93:352–361.
8. Stead WW, Jurgens GH. Productivity of prolonged follow-up after chemotherapy for tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1973, 108:314–320.
9. Krivinka R et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. Second report (1965–1972). *Bulletin of the World Health Organization*, 1974, 51:59–69.
10. *WHO Expert Committee on Tuberculosis. Ninth report*. Geneva, World Health Organization, 1974 (WHO Technical Report Series, No. 552).
11. Recommendations for health department supervision of tuberculosis patients. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1974, 23:75–76.
12. Pearce SJ, Horne NW. Follow-up of patients with pulmonary tuberculosis adequately treated by chemotherapy: is this really necessary? *Lancet*, 1974, 2:641–643.
13. Cao JP et al. Two-year follow-up of directly-observed intermittent regimens for smearpositive pulmonary tuberculosis in China. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 1998, 2:360–364.

63. Pourquoi un système d'enregistrement et de notification et quel système recommandons-nous ?

D. Maher[1] et *M. Raviglione*[2]

On utilise le système d'enregistrement (enregistrement des malades) et de notification pour évaluer de manière systématique les progrès des malades et l'issue du traitement, ainsi que les performances globales du programme, et pour identifier les problèmes à résoudre (*1,2*). L'un des principes de base d'une lutte antituberculeuse efficace est que le programme est responsable de la surveillance et de la notification de l'issue du traitement pour tout malade ayant débuté une chimiothérapie, sans exception – c'est-à-dire « sans triche ». Les établissements spécialisés ou les médecins ont tendance à penser de manière sincère qu'une forte proportion des patients qu'ils placent sous traitement guérissent, mais les évaluations systématiques révèlent que seule une minorité de ces patients – et dans bien des cas une faible minorité – achèvent réellement leur traitement (*3*).

Quel système d'enregistrement recommandons-nous ?

Nous recommandons que le système d'enregistrement se compose :

- d'un registre de laboratoire pour la tuberculose, qui contient les données provenant de tous les patients ayant fait l'objet d'un examen de frottis d'expectorations ;

- de cartes de traitement pour les patients, qui indiquent en détail la prise régulière de médicaments et les résultats des frottis de suivi ; et

- du registre de la tuberculose, qui recense *tous* les individus tuberculeux et suit les progrès individuels et collectifs vers la guérison (*1,4*) (certains pays n'enregistrent que les personnes tuberculeuses qui débutent une chimiothérapie).

Registre de laboratoire pour la tuberculose

Le technicien de laboratoire consigne les données concernant le malade dans le registre de laboratoire pour la tuberculose, en utilisant un numéro d'identification. Les résultats des examens de frottis d'expectorations sont ensuite enregistrés dans l'établissement général de santé où le patient est enregistré pour sa chimiothérapie. Les registres de laboratoire pour la tuberculose et les dossiers cliniques classiques permettent ainsi de suivre facilement la proportion de patients ambulatoires (se présentant dans un établissement de soins pour une raison quelconque) examinés et celle des patients qui, ayant subi un examen diagnostique, ont été trouvés frottis positifs.

Carte de traitement des malades

Chaque personne diagnostiquée comme tuberculeuse (qu'elle soit porteuse d'une tuberculose à frottis positifs, à frottis négatifs ou extrapulmonaire) possède une carte de traitement. Cette carte enregistre les données épidémiologiques de base (âge, sexe, etc.), des informations cliniques (type de patient, catégorie de traitement, résultat des frottis, poids) et les médicaments reçus. Chaque carte indique aussi l'adresse du malade et son centre de traitement ; ce sont des données utiles au cas où le malade ne se présente pas pour recevoir son traitement comme prévu. L'agent de santé utilise cette carte pour enregistrer le traitement administré et les résultats des examens de frottis d'expectorations effectués pendant le suivi. Au cours de la phase d'entretien et à la fin du traitement, les patients soumettent des échantillons d'expectorations pour examen microscopique afin qu'on s'assure qu'ils sont devenus – et restent – frottis négatifs et sont ainsi déclarés guéris de la tuberculose. Ces résultats, ainsi que le poids du patient, sont aussi consignés sur la carte de traitement.

Registre de la tuberculose

La personne membre du personnel médical chargée de superviser une zone administrative ou un établissement de soins utilise le registre de la tuberculose pour suivre les progrès vers la guérison et l'issue du traitement de *tous* les patients du district. Ce registre fournit au responsable de district ou au responsable sanitaire local un retour d'informations continu et rapide sur les performances programmatiques dans ce district. Il indique également l'adresse et le centre de traitement de chaque malade, ce qui permet de retrouver aisément une personne qui interrompt son traitement.

[1] Médecin, Département Halte à la tuberculose, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.
[2] Coordinateur, Tuberculose : stratégie et opérations, Département Halte à la tuberculose, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

Qu'est-ce qu'une analyse de cohorte ?

L'analyse de cohorte désigne l'évaluation et la notification systématiques des issues thérapeutiques standard. Une cohorte de malades tuberculeux se compose des malades enregistrés pendant une certaine période, habituellement un trimestre (c'est-à-dire du 1er janvier au 31 mars, du 1er avril au 30 juin, du 1er juillet au 30 septembre ou du 1er octobre au 31 décembre). Les personnes atteintes d'une tuberculose pulmonaire à frottis positifs (les cas infectieux) forment une cohorte séparée des patients porteurs d'une tuberculose pulmonaire à frottis négatifs ou extrapulmonaire. Pour ces personnes atteintes d'une tuberculose pulmonaire à frottis positifs, les issues standard du traitement à notifier sont la guérison, l'achèvement du traitement, l'échec thérapeutique, le décès, l'interruption du traitement (défaillance) et le transfert externe. Chez les patients porteurs d'une tuberculose pulmonaire à frottis négatifs ou extrapulmonaire, la guérison ne peut faire l'objet d'une évaluation systématique car les indicateurs d'issue du traitement reposent sur l'examen de frottis d'expectorations. Pour ces patients, par conséquent, on consigne dans le registre de la tuberculose l'achèvement du traitement, le décès, la défaillance, l'échec thérapeutique et le transfert externe. Les malades récemment et antérieurement traités constituent des cohortes séparées.

L'analyse de cohorte constitue un outil de gestion essentiel pour évaluer l'efficacité des activités de lutte antituberculeuse dans une zone quelconque. Elle permet l'identification des problèmes de manière à ce que le programme puisse mettre en place des mesures appropriées pour améliorer ses performances. Le rapport trimestriel de dépistage décèle rapidement les problèmes de qualité du diagnostic, ce qui permet une amélioration sans délai des pratiques diagnostiques. Le rapport trimestriel des conversions de frottis et les taux trimestriels et annuels de succès thérapeutique (pourcentage de malades guéris ou ayant achevé leur traitement) fournissent en temps utile à tout gestionnaire de niveau moyen ou supérieur des indicateurs concrets des résultats ou des problèmes nécessitant une intervention. Comme exemples de problèmes, on peut mentionner un faible taux de guérison, un taux élevé de défaillance, une proportion plus forte que prévue de tuberculoses pulmonaires à frottis négatifs ou extrapulmonaires et un taux de dépistage plus faible qu'attendu.

Le système d'enregistrement et de notification permet un suivi ciblé et individualisé, pour aider les patients dont la progression n'est pas satisfaisante, ainsi qu'une évaluation rapide des performances globales en termes de gestion de chaque établissement, district, région ou pays. Ce système permet une responsabilisation systématique, et les contrôles croisés internes et externes qui lui sont associés rendent les faux rapports difficiles à pratiquer et faciles à détecter. Par exemple, le numéro du laboratoire apparaît sur le registre de laboratoire pour la tuberculose, sur la carte de traitement du patient et sur le registre de la tuberculose. Ces trois enregistrements sont souvent tenus dans des unités sanitaires différentes, ce qui rend les falsifications difficiles d'un point de vue logistique, d'autant plus que le registre de la tuberculose et le registre de laboratoire pour la tuberculose contiennent des centaines, voire des milliers d'enregistrements.

Quel système de notification et de surveillance recommandons-nous ?

La surveillance des issues du traitement par analyse de cohorte s'effectue environ 3 mois après l'achèvement de leur cure par tous les patients de la cohorte. Le responsable tuberculose doit pratiquer une analyse de cohorte concernant les issues du traitement chaque trimestre et à la fin de chaque année. Les rapports trimestriels sur les issues thérapeutiques sont transmis au niveau intermédiaire (Région, par exemple). Le responsable tuberculose de ce niveau intermédiaire vérifie que les rapports locaux sont corrects, complets et cohérents, réalise la compilation des rapports d'analyse de cohorte concernant tous les patients de la zone et établit un rapport à l'intention de l'unité centrale du programme national de lutte antituberculeuse. Ce programme compile à son tour les rapports d'analyse de cohorte pour tous les patients enregistrés au niveau national. L'Organisation mondiale de la Santé recueille et publie des données récapitulatives et consolidées une fois par an et, pour certaines Régions, une fois par trimestre (*5,6*).

Références

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva,World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. What is DOTS? *A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS*. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/CDS/CPC/TB/99.270).
3. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 144:745–749.

4. Enarson D et al. *Management of tuberculosis: a guide for low income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
5. Raviglione MC et al. Assessment of worldwide tuberculosis control. *Lancet*, 1997, 350:624–629.
6. *Global tuberculosis control. WHO Report 2001*. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).

64. Dans quelles circonstances faut-il hospitaliser les malades tuberculeux et quelle est la contagiosité de ces malades lorsqu'ils sont sous traitement ?[1]

E. A. Talbot[2] & C. D. Wells[3]

La plupart des malades tuberculeux peuvent recevoir la totalité d'une chimiothérapie efficace dans un cadre ambulatoire, sans risque notable de transmission de la tuberculose à la collectivité. Dans les situations où ce type de prise en charge est possible, une politique d'hospitalisation systématique pour traiter la tuberculose est inutile – voire anachronique.

Il existe des preuves solides de l'égale efficacité des traitements ambulatoire et hospitalier de la tuberculose, même pour des malades ayant des lésions étendues et vivant dans de mauvaises conditions. Dans la classique étude de Madras (voir « Quelles sont les principales conclusions de l'étude de Madras comparant les traitements à domicile et en sanatorium », page ...), 163 personnes atteintes d'une tuberculose pulmonaire ont été réparties aléatoirement entre un groupe soigné à domicile et un groupe soigné en sanatorium (*1*). Les conditions de séjour au sanatorium comprenaient le repos au lit prolongé, une alimentation nourrissante, des soins infirmiers ainsi qu'un environnement bien ventilé et propre, conditions recommandées comme favorisant la guérison de la tuberculose. Au bout d'un an de traitement par l'isoniazide et l'acide *p*-aminosalicylique, l'observance du traitement et les réponses cliniques, radiologiques et bactériologiques étaient similaires dans les deux groupes. Au total, 126 patients ont été suivis pendant 5 ans et aucune différence de taux de rechute n'a été observée entre ceux traités à domicile et en sanatorium (*1*).

Après la réalisation de cet essai contrôlé et d'autres essais de ce type dans des pays développés et en développement (*2-4*), la prise en charge des patients en ambulatoire a été de plus en plus privilégiée (*5*). Néanmoins, l'hospitalisation des malades tuberculeux reste une pratique courante (*6,7*) et même se développe (*8,9*) dans certains pays. Parmi les motifs souvent cités de l'hospitalisation initiale figure la crainte d'une contagiosité du malade, et donc la nécessité de l'isoler de sa famille et de la collectivité. Il est actuellement impossible de déterminer exactement quand un malade particulier cesse d'être contagieux. Cependant, la plupart des personnes atteintes d'une tuberculose à bacilles sensibles deviennent non infectieuses quelques jours à quelques semaines après le début du traitement, et le risque infectieux pour les contacts est donc grandement réduit (*10*). Pendant la période de suivi de 5 ans de l'étude de Madras, les contacts rapprochés ont été mis en observation afin de repérer une conversion de leur test tuberculinique et le développement d'une tuberculose éventuels (*11*). Les contacts des malades traités à domicile négatifs au test tuberculinique ne présentaient pas une probabilité de conversion de ce test plus élevée que les contacts des malades en sanatorium. En outre, la tuberculose ne se déclarait pas avec une plus grande fréquence chez les contacts de malades traités à domicile (10,5 %) que chez ceux des malades traités en sanatorium (11,5 %). La plupart des cas de tuberculose sont apparus au cours des 3 premiers mois, ce qui laisse à penser qu'ils avaient été infectés avant le début du traitement (*11*). D'autres études confirment ce résultat important (*12,13*).

Certaines recommandations nationales et internationales préconisent l'hospitalisation des malades tuberculeux ne pouvant être pris en charge en ambulatoire (*10,14,15*).

Il arrive que la tuberculose soit diagnostiquée pendant qu'un patient est à l'hôpital, que des symptômes de cette maladie aient conduit ou non à son admission ; en d'autres termes, la tuberculose peut être découverte de manière fortuite. Les indications d'une admission ou d'un séjour prolongé à l'hôpital en relation avec la tuberculose sont similaires à celles qui existent pour toute autre maladie. Il s'agit notamment des situations menaçant le pronostic vital telles qu'une forme miliaire ou méningée de la maladie, un syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte, une coagulation intravasculaire, une hémoptysie sévère ou une réaction grave aux médicaments. Aujourd'hui, la contagiosité n'est pas en soi une indication pour le confinement hospitalier, excepté dans de rares cas (*16*). Cependant, bien qu'il soit parfois approprié de renvoyer un malade dans son foyer ou dans sa famille, des conditions de logement particulières – comme des casernes militaires ou des établissements pénitentiaires surpeuplés – rendent l'isolement (à l'hôpital ou ailleurs) plus conseillé jusqu'à ce que ce malade soit asymptomatique et qu'il présente des frottis négatifs ou positifs décroissants pour les

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition précédente par K. Toman.

[2] Directeur des Recherches TB/VIH, The BOTUSA Project, Division of TB Elimination, National Center for HIV, STD and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique.

[3] Directeur adjoint pour les activités internationales, Division of TB Elimination, National Center for HIV, STD and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique.

bacilles acidorésistants (*17*). Certains programmes recommandent que les patients qui doivent retrouver, à la sortie de l'hôpital, des conditions de vie en groupe (abri, foyer, détention, prison ou habitat groupé) ou certaines autres situations particulières restent hospitalisés jusqu'à ce qu'ils soient frottis négatifs (*18*).

Dans quelques circonstances particulières, l'hospitalisation ou le traitement en institution peut être préférable au traitement ambulatoire. Par exemple, il existe peu d'éléments permettant de déterminer si les personnes atteintes d'une tuberculose résistante à l'isoniazide et à la rifampicine (multirésistante) cessent d'être infectieuses après le début d'un traitement de deuxième intention approprié. Chez un ensemble de patients présentant une tuberculose multirésistante ayant répondu au traitement administré au National Jewish Hospital, l'intervalle entre le début du traitement et le premier résultat d'une série de cultures négatives était compris entre un et 8 mois (valeur médiane : 2 mois) (*19*). Les contacts de personnes atteintes d'une tuberculose multirésistante contagieuse, qui ont été infectés par une souche multirésistante et qui ont développé une tuberculose active, nécessitent un traitement plus long et plus coûteux, présentent une plus faible probabilité de guérison et courent un plus grand risque de décès (*20-22*). Sachant que les personnes atteintes d'une tuberculose multirésistante risquent d'être contagieuses pendant longtemps, l'hospitalisation peut avoir une fonction importante dans le traitement lorsqu'il est probable que ces personnes auront des contacts rapprochés, en particulier des jeunes enfants ou des personnes immunodéprimées.

Des politiques et des pratiques appropriées de lutte contre l'infection doivent être en place dans les établissements où ces malades sont traités (voir « Qu'est-ce que la transmission nosocomiale de la tuberculose et comment la prévenir ? », page ...). Des flambées de tuberculose multirésistante peuvent se produire dans les hôpitaux des pays développés et en développement si les bonnes pratiques de lutte contre l'infection ne sont pas appliquées (*2-25*). Les flambées signalées, qui touchaient principalement des malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, ont entraîné une forte mortalité.

L'American Thoracic Society (*26*) a déclaré : « En résumé, maintenant que nous sommes dans l'ère de la chimiothérapie, la tuberculose doit être traitée dans n'importe quelle structure capable de répondre aux besoins du malade et de la collectivité. Certains malades peuvent être traités à domicile. L'état de certains autres peut exiger une hospitalisation de courte durée dans un hôpital général, suivie d'un traitement ambulatoire. D'autres encore peuvent nécessiter des soins de longue durée en milieu hospitalier, principalement en raison des autres problèmes médicaux et sociaux qu'ils présentent. La tuberculose en soi ne doit pas être considérée comme une raison majeure d'hospitalisation ; elle ne doit pas non plus être une contrainte. La prise régulière et pendant tout le temps nécessaire des médicaments est la clé de la guérison, quel que soit le lieu où les soins sont donnés. ».

Références

1. Concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1959, 21:51–58.
2. Tyrrell WF. Bed rest in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1956, 1:821–823.
3. Bell JW. The initiation of chemotherapy in pulmonary tuberculosis in West Africans: hospital and ambulant treatment compared using streptomycyclidine–isonicotinic acid hydrazide. *British Journal of Diseases of the Chest*, 1960, 54:247–254.
4. Isoniazid with thiacetazone (thioacetazone) in the treatment of pulmonary tuberculosis – fourth investigation: the effect of increasing the dose of isoniazid. *Tubercle*, 1966, 47:315–339.
5. *Global tuberculosis control. WHO Report 2000*. Geneva, World Health Organization, (document WHO/CDS/TB/2000.275).
6. Nutini S et al. Hospital admission policy for tuberculosis in pulmonary centres in Italy: a national survey. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:985–991.
7. Taylor A et al. Causes and cost of hospitalization of tuberculosis patients in the United States. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:931–939.
8. Leff DR, Leff AR. Tuberculosis control policies in major metropolitan health departments in the United States. IV: Standards of practice in 1988. *American Review of Respiratory Disease*, 1989, 139:1350–1355.
9. Leff DR, Leff AR. Tuberculosis control policies in major metropolitan health departments in the United States. VI: Standards of practice in 1996. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 156:1487–1494.
10. American Thoracic Society. Control of tuberculosis in the United States. *American Review of Respiratory Disease*, 1992, 146:1623–1633.

11. Kamat SR et al. A controlled study of the influence of segregation of tuberculous patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a 5-year period in close family contacts in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 34:517–532.
12. Gunnels JJ, Bates JH, Swindoll H. Infectivity of sputum-positive tuberculous patients in chemotherapy. *American Review of Respiratory Disease*, 1974, 109:323–330.
13. Brooks SM, Lassiter NL, Young EC. A pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculosis patients on chemotherapy. *American Review of Respiratory Disease*, 1973, 108:799–804.
14. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax*, 1998, 53:536–548.
15. Gruppo di Studio AIPO Tuberculosi. *Gestione di diagnosi, terapia e follow up dei casi. [Management of case diagnosis, treatment and follow-up.]* Rass Pat App Resp Suppl, Pacini Editore, 1994:50–52.
16. American Thoracic Society. Non-drug issues related to the treatment of tuberculosis: hospitalization of patients with tuberculosis. *Chest*, 1985, 87:S125–S127.
17. Noble RC. Infectiousness of pulmonary tuberculosis after starting chemotherapy: review of the available data on an unresolved question. *American Journal of Infection Control*, 1981, 9:6–10.
18. Bureau of Tuberculosis Control. *Clinical policies and protocols*, 2nd ed. New York, Department of Health, 1997:82.
19. Goble M et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:527–532.
20. Iseman MD. Drug therapy: treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1993, 329:784–791.
21. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:2537–2545.
22. Iseman MD, Cohn DL, Sbarbaro JA. Directly observed treatment of tuberculosis – we can't afford not to try. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:576–578.
23. Frieden TR et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:1229–1235.
24. Wilkinson D et al. Nosocomial transmission of tuberculosis in Africa documented by restriction fragment length polymorphism. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:318.
25. Ritacco V et al. Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrugresistant tuberculosis in Buenos Aires. *Journal of Infectious Diseases*, 1997, 176:637–642.
26. American Thoracic Society. Guidelines for long-term institutional care of tuberculosis patients. *American Review of Respiratory Disease*, 1976, 113:253.

65. Qu'est-ce que la transmission nosocomiale de la tuberculose et comment la prévenir ?

P. M. Simone[1]

La transmission nosocomiale de la tuberculose désigne la propagation de *Mycobacterium tuberculosis* d'un patient ayant une tuberculose active à un ou plusieurs autres patients ou agents de santé, dans le cadre d'un établissement de soins. L'investigation des flambées épidémiques de grande ampleur de tuberculose multirésistante, intervenues dans des hôpitaux américains à la fin des années 1980 et au début des années 1990 (*1-5*), a fait apparaître que la tuberculose se transmettait à cause de retards dans le diagnostic et le traitement de patients atteints d'une tuberculose active et du manque de mesures appropriées pour lutter contre l'infection. En outre, un grand nombre des patients étaient infectés par le VIH et le taux de mortalité était très élevé. Les personnes infectées par le VIH exposées et contaminées par *Mycobacterium tuberculosis* peuvent évoluer rapidement vers une tuberculose active. Les retards dans le diagnostic et le traitement de ces cas secondaires ont facilité la transmission et contribué à une issue défavorable de la maladie pour ces patients.

Plusieurs études ont mis en évidence un risque accru de transmission nosocomiale de *M. tuberculosis* au personnel soignant en Afrique, en Amérique du Sud et en Asie (*6-12*). Les soignants concernés comprenaient du personnel infirmier, des médecins, des étudiants en soins infirmiers et en médecine et des techniciens de laboratoire. Ce risque était maximal pour les soignants qui avaient eu le contact le plus étroit et le plus durable avec les malades tuberculeux. Ces études laissent à penser que le risque le plus élevé de transmission nosocomiale provient des patients dont la tuberculose n'a pas été encore diagnostiquée ou traitée.

Il est possible de prévenir ou de réduire la transmission de *Mycobacterium tuberculosis* en mettant en oeuvre certaines mesures de lutte contre l'infection (*13*). Il existe trois niveaux de mesures :

- les mesures d'ordre administratif destinées à réduire l'exposition des patients et du personnel soignant à *Mycobacterium tuberculosis* ;
- les mesures d'ordre environnemental visant à réduire la concentration de bacilles dans l'air ; et
- les mesures de protection respiratoire visant à protéger les soignants dans certains contextes où la concentration de bacilles ne peut être réduite suffisamment par des mesures d'ordre administratif et environnemental.

Les mesures administratives sont de loin les plus importantes ; les mesures d'ordre environnemental et de protection respiratoire seront sans effet en l'absence d'un bon dispositif de mesures sur le plan administratif.

Tout programme de lutte contre l'infection tuberculeuse doit accorder une priorité maximale aux mesures d'ordre administratif. Certaines d'entre elles, qui sont des mesures de base, doivent être appliquées dans tous les établissements de soins, des mesures supplémentaires étant recommandées pour les grands établissements spécialisés. La mesure administrative la plus importante dans tous les contextes est l'application de politiques et de procédures appropriées pour faciliter le diagnostic et le traitement précoces de la maladie. La tuberculose doit être suspectée chez tous les patients présentant des symptômes ou des facteurs de risque liés à cette maladie. En cas de suspicion d'une tuberculose, il faut entamer rapidement une évaluation diagnostique et renvoyer les résultats à temps pour qu'un traitement puisse être mis en route. Il est essentiel que tous les médicaments soient pris sous observation directe et que le traitement soit poursuivi et achevé après la sortie de l'hôpital pour prévenir une récurrence de la maladie et une réadmission ultérieure des patients atteints d'une tuberculose infectieuse.

Les mesures d'ordre administratif préconisées pour tous les établissements sont notamment :

- l'évaluation du risque de transmission dans les différentes zones de l'établissement ;
- la mise au point d'un plan de lutte contre l'infection ;
- l'information du personnel soignant à propos de la tuberculose, de sa transmission et de son rôle dans la mise en oeuvre des mesures de lutte contre l'infection visant à réduire le risque de transmission ;

[1] Chef, Service d'Appui à la Prévention, Bureau du Directeur, National Center for HIV, STD and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique.

- l'enseignement aux patients de l'importance de se couvrir la bouche en cas de toux ;

- le recueil des expectorations dans des zones bien ventilées ;

- la prise en charge prioritaire des patients suspects de tuberculose dans les services ambulatoires pour réduire l'exposition dans les zones d'attente ; et

- la réduction de l'exposition dans les laboratoires.

Il convient, en outre, d'évaluer périodiquement l'application de ces interventions.

Des mesures supplémentaires sont recommandées pour les établissements spécialisés. L'un des moyens efficaces de réduire le risque de transmission dans ces établissements est de favoriser la prise en charge en ambulatoire des malades tuberculeux. Pour ce faire, il existe deux solutions : faire sortir précocement les patients, et éviter les hospitalisations. On peut éviter l'hospitalisation en orientant rapidement et à bon escient les patients vers des soins antituberculeux en ambulatoire. Lorsque l'hospitalisation est inévitable, il faut placer les malades contagieux dans une salle, une zone ou (idéalement) un bâtiment séparé de l'établissement. Cette disposition permet de réduire la transmission aux autres patients de l'établissement, notamment lorsqu'elle est appliquée en association avec des mesures d'ordre administratif favorisant un diagnostic et un traitement précoces. Dans les grands établissements, la solution optimale est de disposer de deux salles dans un bâtiment séparé, l'une pour les patients suspects de tuberculose, l'autre pour les malades tuberculeux sous traitement. L'isolement véritable est généralement impraticable car il nécessite des mesures techniques onéreuses. Des politiques et des procédures pour mettre en place et lever l'isolement ou la séparation doivent être développées et évaluées. On s'intéressera également à la collecte de données sur le nombre de soignants de l'établissement diagnostiqués comme tuberculeux et aux informations sur les facteurs de risque.

C'est dans les établissements spécialisés que les mesures d'ordre environnemental sont les plus utiles. Elles sont employées pour éliminer et diluer l'air contaminé par *M. tuberculosis* dans les zones accueillant des patients tuberculeux. La mesure de cette nature la plus simple et la moins onéreuse consiste à maximiser la ventilation naturelle en ouvrant les fenêtres. Cette mesure ne sera pas applicable bien sûr sous certains climats. Le flux d'air peut être dirigé de manière à empêcher l'air contaminé provenant d'une salle pour tuberculeux d'atteindre d'autres parties de l'établissement, mais il faut mettre en oeuvre pour cela des mesures plus coûteuses, telles que des ventilateurs de fenêtre ou des systèmes de ventilation par extraction. L'irradiation germicide par des rayons ultraviolets permet de purifier l'air en détruisant les bacilles *Mycobacterium tuberculosis* qu'il contient. On place des lampes UV à proximité du plafond pour irradier l'air présent dans la partie supérieure de la pièce, sans exposer les patients et les soignants situés dans l'autre partie. Il faut cependant un bon mélange de l'air de la pièce pour que cette mesure soit efficace. Une forte humidité peut aussi en réduire l'efficacité et des précautions doivent être prises pour garantir la sécurité de l'installation (*13*).

Les appareils de protection respiratoire sont des masques spéciaux, constitués d'une matière filtrant les particules fines (efficacité de filtration de 95 % pour les particules de 0,3 µm de diamètre), qui s'ajustent étroitement sur le visage du porteur. La protection respiratoire du personnel est moins prioritaire que les mesures d'ordre administratif et environnemental. Dans les établissements spécialisés, cependant, on peut utiliser des appareils de protection respiratoire en complément de ces mesures dans certains contextes à haut risque, comme les salles d'isolement et les pièces dans lesquelles on pratique des bronchoscopies, l'induction des expectorations, des spirométries ou des autopsies.

Ces précautions sont particulièrement importantes dans les endroits où l'infection par le VIH est courante. En leur absence, la tuberculose peut se propager rapidement dans les salles accueillant des malades du sida et dans des locaux similaires. Les soignants infectés par le VIH risquent de contracter la tuberculose et, dans l'idéal, ne devraient pas être exposés à des malades tuberculeux contagieux.

La mise en oeuvre d'un programme de lutte contre l'infection tuberculeuse mettant l'accent sur les mesures d'ordre administratif contribuera à réduire la transmission de *Mycobacterium tuberculosis* dans les établissements de soins, protégeant non seulement les autres patients mais aussi le personnel soignant, qui constitue une ressource vitale pour combattre la tuberculose.

Références

1. Pearson ML et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis: a risk to patients and health care workers. *Annals of Internal Medicine*, 1992, 117:191–196.
2. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons – Florida and New York, 1988–1991. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1991, 40:585–591.
3. Coronado VG et al. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* among persons with human immunodeficiency virus infection in an urban hospital: epidemiologic and restriction fragment length polymorphism analysis. *Journal of Infectious Diseases*, 1993, 168:1052–1055.
4. Small PM et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:1137–1144.
5. Frieden TR et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:1229–1235.
6. Aita J et al. Hospital transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Rosario, Argentina. *Medicina*, 1996, 56:48–50.
7. Harries AD et al. Delays in diagnosis and treatment of smear-positive tuberculosis and the incidence of tuberculosis in hospital nurses in Blantyre, Malawi. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:15–17.
8. Ritacco V et al. Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. *American Journal of Infectious Disease*, 1997, 176:637–642.
9. Wilkinson D et al. Nosocomial transmission of tuberculosis in Africa documented by restriction fragment length polymorphism. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:318.
10. Do AN et al. Increased risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection related to occupational exposures to health care workers in Chiang Rai, Thailand. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:377–381.
11. Muzzy de Souza GR et al. Tuberculin conversion among health care workers in a general hospital of Rio de Janeiro, Brazil. Final results. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 157: (3) Abstract A 705.
12 Sidibe K et al. Tuberculin skin test reactivity among health care workers and level of exposure to tuberculosis patients in Abidjan, Côte d'Ivoire. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:S103.
13. Granich R et al. Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings. Geneva, World Health Organization, 1999:1–51 (document WHO/CDC/TB/99.269).

66. Comment la tuberculose se propage-t-elle habituellement et comment peut-on réduire cette propagation ?

H. Rieder[1]

Le risque d'exposition à *Mycobacterium tuberculosis* dépend principalement de trois facteurs :

- le nombre de cas susceptibles de transmettre *Mycobacterium tuberculosis* dans une collectivité (essentiellement les cas frottis positifs) ;
- la durée de la période de contagiosité de ces cas ; et
- le nombre et la durée des rencontres entre une source d'infection et des individus sensibles.

Le risque d'*infection* par *Mycobacterium tuberculosis* après une exposition dépend également de trois facteurs :

- le nombre de noyaux de gouttelettes infectieux générés par un cas contagieux ;
- le volume d'air dans lequel ces gouttelettes se trouvent en suspension ; et
- la durée sur laquelle un individu sensible inhale l'air contenant ces noyaux de gouttelettes.

Mycobacterium tuberculosis se propage donc le plus souvent dans des collectivités et des groupes de population où la prévalence de l'infection tuberculeuse est élevée, où les cas restent infectieux sur une durée prolongée et où les interactions humaines sont fréquentes. La probabilité de transmission est très élevée lorsque l'air contient une forte concentration de bacilles et que l'exposition à cet air dure longtemps. Elle est maximale en cas de contact direct prolongé entre des sources infectieuses et des individus sensibles.

Le risque d'infection après une exposition survenue à l'extérieur diffère de celui résultant d'une exposition à l'intérieur de locaux. A l'extérieur, les noyaux de gouttelettes infectieux se dispersent rapidement dans un volume d'air pratiquement infini (et sont détruits en peu de temps par la lumière du soleil), tandis qu'à l'intérieur, les noyaux de gouttelettes restent piégés, notamment si les locaux sont mal ventilés. Les contacts d'un cas infectieux dans son foyer courent un risque plus important d'infection que ses contacts dans la collectivité et, parmi ses contacts au sein du foyer, les plus menacés sont ceux ayant avec lui le plus fort degré d'intimité (*1*).

Dans la mesure où les conditions ci-dessus sont remplies, *Mycobacterium tuberculosi*s a donc les plus grandes chances de se propager dans les prisons, les hôpitaux, les écoles, les bureaux, les avions, etc. Cependant, du point de vue épidémiologique, l'aspect pertinent est l'importance du lieu en termes de santé publique. Les contacts au sein des foyers sont sans conteste les plus fréquents ; à chaque fois pratiquement qu'un nouveau cas apparaît, un membre de son foyer est exposé, et cela dans un environnement souvent clos (maison, chambre, etc.). A l'autre extrême, la contamination dans un avion (*2*) est un événement rare, car la probabilité de présence à bord d'un cas infectieux est faible, la durée de l'exposition potentielle est limitée et la ventilation est habituellement satisfaisante dans les aéronefs (*3*).

Des populations particulières comme les soignants sont plus fréquemment exposées à des cas infectieux que la collectivité générale et ont souvent des contacts proches et prolongés avec des cas qui ne sont pas encore identifiés et ne sont donc pas encore sous traitement. Les agents de santé courent par conséquent un risque plus important de tuberculose (*4*). De même, de nombreuses prisons connaissent une forte incidence de la tuberculose. Dans certains pays où une proportion conséquente de la population est condamnée à la prison et où le contact entre individus est prolongé, l'environnement clos et le diagnostic des cas infectieux souvent tardif, le risque de transmission est élevé (*5*).

Des principes exposés ci-dessus on peut déduire des moyens pour réduire la propagation de la tuberculose. Avec la technologie existante, on ne peut faire grand-chose massivement et directement pour prévenir l'émergence de nouveaux cas infectieux. La durée de la période contagieuse peut néanmoins être écourtée grâce à une identification rapide et à un traitement complet de ces cas, par le biais d'un réseau efficace de services diagnostiques et thérapeutiques. C'est la principale possibilité d'intervention pour

[1] Médecin, Division Tuberculose, Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies pulmonaires, Paris, France.

réduire la propagation de *M. tuberculosis*. Dans certains contextes dont on sait qu'ils comportent un risque accru de propagation, tels que les prisons et les établissements de soins, des mesures d'ordre administratif et technique pour améliorer la ventilation (et ainsi diminuer la concentration de gouttelettes infectieuses) peuvent être mises en oeuvre à un coût abordable.

L'intervention essentielle pour limiter la propagation de la tuberculose reste la même, quel que soit le contexte : il faut identifier les cas de tuberculose aussi rapidement que possible lorsqu'ils se présentent dans un établissement de soins avec des symptômes respiratoires, les placer sous un traitement efficace et s'assurer que ce traitement ait la fréquence et la durée requises, afin que la guérison s'opère. C'est la stratégie la plus efficace pour réduire le risque d'exposition et d'infection dans la collectivité ; elle aboutit en fin de compte à une baisse du nombre de nouveaux cas infectieux émergents.

Références

1. Lutong L, Bei Z. Association of prevalence of tuberculin reactions with closeness of contact among household contacts of new smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:275–277.
2. Driver CR et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* associated with air travel. *Journal of the American Medical Association*, 1994, 272:1031–1035.
3. *Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control*. Geneva, World Health Organization, 1998:1–45 (document WHO/TB/98.256).
4. *Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings*. Geneva, World Health Organization, 1999:1–51 (document WHO/CDC/TB/99.269).
5. *Guidelines for the control of tuberculosis in prisons*. Geneva, World Health Organization, 1998:1–87 (documentWHO/TB/98.250).

67. Quels sont les principes et les exigences d'un essai chimiothérapeutique contrôlé ?[1]

F. Rehman[2]

Un médecin consciencieux ne traite ses malades que par des méthodes en lesquelles il a confiance. Cependant, il arrive souvent que des médecins traitent une même maladie de manière différente. Si le malade guérit, chaque médecin, et cela est compréhensible, attribue ce succès à son choix thérapeutique. On peut se rendre compte de la subjectivité et de la variabilité de tels choix par le grand nombre de méthodes de traitement qui sont mises au premier plan, vantées par des avocats de bonne foi et finalement ensevelies dans l'oubli. Parfois, il faut très longtemps pour déterminer la valeur réelle d'un traitement. Les sels d'or, par exemple, ont été utilisés pendant presque 20 ans comme traitement spécifique de la tuberculose, comme préconisé par près de 200 publications, avant d'être reconnus comme inutiles, voire en fait dangereux (*1,2*).

Au cours de la première moitié du XXe siècle, des méthodes thérapeutiques, des régimes alimentaires et des composés innombrables ont été utilisés pour traiter la tuberculose. Nombre de méthodes ont eu leurs défenseurs passionnés : la tuberculine, d'autres agents biologiques, tels que des extraits bactériens, des mycobactéries atténuées, des antisérums et des antitoxines, les sels d'or, l'huile de foie de morue, la vitamine C, les injections de calcium, la créosote, les régimes sans sel, la radiothérapie et le séjour sous divers climats (climats chauds et secs, haute altitude, bord de mer, etc.) (*3*). En outre, quantité d'interventions thérapeutiques ont été tentées : pneumothorax, phrénicectomie, pneumopéritoine, oléothorax, pneumolyse, plombage, drainage des cavernes, thoracoplastie et enfin résection chirurgicale. Cette liste est loin d'être complète, mais elle permet de rappeler à quel point la situation était confuse au milieu du XXe siècle.

Sur les 50 dernières années, on s'est efforcé, avec détermination, d'évaluer le traitement de la tuberculose par des techniques scientifiques. Un progrès important dans ce domaine a été marqué par la mise au point d'une méthode d'évaluation connue sous le nom d'essai contrôlé. De nombreux essais contrôlés ont été réalisés et ont permis d'établir l'efficacité, la toxicité et l'applicabilité des schémas thérapeutiques actuellement recommandés. Cependant, certains médecins ne reconnaissent toujours pas la valeur et la portée de cette méthode. Il existe aussi des auteurs qui intitulent leurs recherches « essais contrôlés » sans observer les exigences fondamentales de ce type d'étude. Par conséquent, il n'est peut-être pas inutile de rappeler les principales caractéristiques de l'essai contrôlé.

Figure 21

Exemple de comparaison de schémas thérapeutiques dans le cadre d'un essai contrôlé

Les nouveaux médicaments qui composent les schémas thérapeutiques expérimentaux sont X, Y et Z. Le symbole correspondant au schéma thérapeutique témoin est ABC. En combinant les médicaments X, Y, Z, on obtient quatre schémas thérapeutiques.

Schémas thérapeutiques expérimentaux Schéma thérapeutique témoin

Méthode

Dans un essai contrôlé, on constitue deux ou plusieurs groupes équivalents de malades. L'un des groupes – les témoins – ne reçoit pas de traitement ou reçoit un traitement dont l'effet est connu, tandis que l'autre – le groupe expérimental – reçoit le traitement étudié (il est contraire à l'éthique qu'un groupe ne soit pas traité contre la maladie si un traitement efficace est disponible).

De nos jours, le groupe témoin reçoit habituellement un schéma thérapeutique standard fiable, efficace à près de 100 % et donnant un taux de rechute le plus faible possible. Si l'étude ne prévoit pas de schéma thérapeutique témoin, le protocole doit spécifier quel schéma – d'efficacité connue – servira de base à la comparaison.

En utilisant certains schémas d'étude connus sous le nom de plans factoriels, il est possible non seulement de mesurer les effets des schémas thérapeutiques testés, mais aussi d'identifier la contribution respective des différents médicaments, sous réserve qu'ils n'interagissent pas entre eux (*4*). Voir Figure 21.

En utilisant un tel modèle, on peut faire 10 comparaisons différentes. On peut comparer chaque schéma expérimental au schéma témoin. En comparant les régimes expérimentaux entre eux, on peut étudier la contribution respective de chaque médicament ou de chaque facteur, ainsi que les relations existant entre eux sous diverses formes : réponses bactériologique et radiologique au traitement, réactions secondaires, apparition d'une pharmacorésistance et taux de rechute. Ces comparaisons permettent aussi de révéler des interactions synergiques ou antagonistes entre les médicaments ou les facteurs étudiés.

[1] D'après le chapitre correspondant de l'édition précédente par K. Toman.

[2] Responsable, Centre de Recherche sur la Tuberculose, Chennai, Inde.

Considérations d'ordre éthique

Il existe des esprits critiques qui rejettent les essais contrôlés avec des généralisations du type « les essais thérapeutiques contrôlés relèvent de l'expérimentation humaine et sont donc contraires à l'éthique ». Cependant, quand on porte de tels jugements, on oublie que le fait de prescrire un traitement, quel qu'il soit, sans s'appuyer sur des données précises concernant les avantages et les risques qu'il présente pour le malade n'est rien d'autre que de l'expérimentation humaine. En outre, c'est l'expérimentation d'un traitement dont les effets restent incertains. A moins que la maladie traitée ne soit connue pour être mortelle, il se produira inévitablement des biais qui amèneront facilement à des conclusions erronées, et il est maintenant largement admis qu'il n'est ni éthique pour le médecin ni sans danger pour le malade d'appliquer un nouveau traitement qui n'aurait pas été testé dans le cadre d'un essai contrôlé.

Il faut toujours une raison importante pour effectuer un essai contrôlé. Ce peut être par exemple la nécessité de trouver un traitement plus efficace ou mieux accepté ou de réduire la durée, le degré de toxicité, le taux de rechute ou le coût du traitement. De plus, la prise de risques que constitue cet essai doit être solidement justifiée. Les risques éventuels du traitement expérimental doivent être pesés par rapport aux risques encourus par le patient et la collectivité si la maladie n'était pas traitée ou était traitée d'une autre manière. On doit donner à tout médecin participant à l'essai contrôlé l'assurance, stipulée dans le protocole, qu'il pourra retirer un malade de l'essai ou prendre connaissance du code chaque fois que, selon lui, la poursuite du traitement pourrait causer un préjudice grave à ce malade. Cette possibilité doit être garantie, même au risque d'annuler l'essai tout entier. Ainsi, l'administration d'un nouveau traitement, effectuée en observant strictement les règles de l'essai contrôlé, respecte l'éthique médicale et garantit une recherche scientifique de haute qualité.

Protocole d'un essai contrôlé

L'une des exigences fondamentales portant sur un essai contrôlé est qu'il soit préparé et conduit selon un plan de travail minutieux – le protocole. Une fois la décision prise de réaliser un essai contrôlé, une équipe d'experts rédige le protocole. Cette équipe doit comprendre non seulement des médecins, mais aussi des représentants des autres disciplines concernées, par exemple un bactériologiste, un statisticien, un infirmier, un sociologue, un biochimiste, un immunologiste et un cadre administratif. Le protocole définit les objectifs, les méthodes, les procédures de travail, les calendriers, ainsi que les responsabilités des parties impliquées dans l'essai. C'est un document auquel tout individu participant à l'essai est strictement tenu d'adhérer, et qui doit être consulté tout au long de cet essai, chaque fois qu'on aura besoin de directives. Toute dérogation, même la plus légère, aux dispositions de ce protocole ne peut se faire qu'avec l'accord du centre coordonnateur, faute de quoi l'essai tout entier peut perdre de sa portée, voire être invalidé. Un protocole doit donc être préparé avec soin, compétence et responsabilité. Un essai non planifié, c'est-à-dire un essai sans protocole, n'est pas un essai contrôlé, et les résultats d'un essai dont le protocole est de mauvaise qualité ne sont pas convaincants ; ils peuvent même être nuls.

Essais préliminaires

Il est parfois nécessaire, avant d'achever la rédaction du protocole, de réaliser des études préliminaires (études pilotes) dans le but d'obtenir rapidement certaines informations, par exemple sur la faisabilité ou sur l'efficacité opérationnelle de certaines procédures, sur des effets non connus ou sur l'acceptabilité de certaines stratégies. Il est parfois utile de tester le protocole sur une courte durée pour voir s'il ne comporte pas quelques défauts. Tous les chercheurs ont le droit de demander des modifications au protocole avant de participer à l'essai. Ils doivent considérer ce protocole comme le leur et en partager la responsabilité et le mérite. La version définitive du protocole doit avoir obtenu l'agrément de tous les participants autorisés avant que l'essai ne débute.

Dans le protocole, les directives et définitions sont habituellement classées sous les têtes de chapitre suivantes :

1. But de l'essai
2. Traitements à étudier (avec justifications, considérations éthiques et études connexes)
3. Population étudiée et critères d'admission
4. Répartition entre les groupes de traitement
5. Conduite du traitement
6. Suivi des progrès
7. Enregistrement des données et comptes rendus
8. Analyse des données, évaluation et interprétation des résultats.

But de l'essai

On doit tout d'abord définir clairement le problème et indiquer les objectifs de l'étude, c'est-à-dire ce qu'on doit prouver et comment l'étude entend résoudre le problème.

Exemple

Le problème. Les schémas thérapeutiques sur 6 mois sont trop longs pour beaucoup de malades qui ne les achèvent pas.

L'objectif. Réduire la durée de traitement à 4 mois. L'étude doit prouver (ou réfuter) que cette réduction est faisable et que les gains attendus sont en proportion des ressources supplémentaires nécessaires à cette modification. L'étude doit être conduite de telle manière qu'elle puisse démontrer les avantages d'un schéma thérapeutique sur l'autre sur le plan clinique, épidémiologique et économique.

Bien qu'il soit théoriquement possible d'approfondir un grand nombre de problèmes dans le cadre d'un seul essai contrôlé, il est sage de limiter l'étude à quelques problèmes seulement.

La plupart des essais contrôlés dans le domaine de la tuberculose sont conçus pour étudier des aspects cliniques de la chimiothérapie, tels que sa durée, son efficacité ou la toxicité de diverses posologies d'antituberculeux, ou encore l'efficacité, les effets indésirables et le taux de rechute de diverses associations médicamenteuses (voir « Qu'entend-on par chimiothérapie intermittente et sur quelles bases scientifiques repose-t-elle ? », page ...). Ce que nous savons actuellement de la chimiothérapie antituberculeuse est basé presque entièrement sur des essais contrôlés. Non seulement l'essai contrôlé est un dispositif permettant de mesurer les effets des médicaments, mais il est utilisable également avec succès pour établir la valeur de certaines stratégies de traitement et de prise en charge générale des malades tuberculeux. L'exemple le plus connu est l'étude classique de Madras (*5*), comparant traitements à domicile et en sanatorium (voir « Quelles sont les principales conclusions de l'étude de Madras comparant les traitements à domicile et en sanatorium ? », page ...).

Les essais contrôlés ont donc une gamme étendue d'objectifs.

Traitements à étudier

Les médicaments, la posologie et la méthode d'administration utilisés dans l'essai doivent être décrits avec précision, de manière à ce que le traitement puisse être reproduit ailleurs et les résultats vérifiés. Ainsi doivent apparaître clairement dans le protocole, comme dans le rapport : le produit utilisé (par exemple streptomycine : 1 g/0,75 g de sulfate de streptomycine sous forme de poudre diluée dans de l'eau stérile distillée) ; la forme galénique de la préparation (par exemple poudre, granulés, comprimés, granules à enrobage entérique) ; la quantité exacte par prise ; le mode d'administration (par exemple dose unique ou fractionnée, moment de la prise, intervalle entre les prises, ingestion des médicaments avant ou après des aliments, sous observation directe ou non). Le schéma thérapeutique témoin, qu'il s'agisse d'un schéma standard ou non, doit être décrit comme les schémas étudiés. On ne doit laisser subsister aucun doute ni aucune ambiguïté sur un point important, puisque cela pourrait entraîner une confusion et éventuellement des erreurs dangereuses.

L'importance de la recherche, des études antérieures et des considérations éthiques doit être analysée et discutée.

Population étudiée

Les critères d'admission dans un essai doivent être clairement spécifiés et définir non seulement les types de malades pouvant être admis à participer à l'étude, mais également ceux qui en seront exclus.

Exemple

Peuvent être admis dans l'étude : les malades des deux sexes, âgés de 15 ans et plus, vivant dans un rayon de 5 km du centre de traitement, présentant dans les expectorations des bacilles tuberculeux décelables par examen microscopique et par culture et porteurs de bacilles sensibles à l'isoniazide et à la rifampicine.

Ne peuvent être admis dans l'étude : les personnes antérieurement traitées pour une tuberculose, pesant moins de 40 kg ou présentant un diabète ou un ictère, les femmes enceintes et les migrants susceptibles de quitter le secteur dans les deux ans.

Il est utile pour l'évaluation que les caractéristiques des malades (âge, sexe, gravité de la maladie, etc.) soient aussi semblables que possible d'un groupe de traitement à l'autre.

Le nombre de malades que l'on doit admettre dans l'essai, d'après les calculs déterminant la taille requise de l'échantillon, est une question importante. Ce nombre dépendra pour une grande part de la nature et de

l'objectif de l'essai, du nombre de groupes de traitement, de l'ampleur attendue des différences observées entre les résultats et de la précision nécessaire pour une comparaison valable des résultats. Un statisticien compétent doit être consulté à ce sujet.

Un essai contrôlé n'exige pas nécessairement un très grand nombre de malades. En fait, s'il est possible de constituer des groupes strictement comparables, le statisticien peut trouver que des groupes de 100 malades, voire moins, sont suffisamment grands. Les grands nombres en eux-mêmes n'ont pas d'utilité si les groupes ne sont pas comparables et peuvent être à l'origine d'une confiance trompeuse dans des résultats potentiellement invalides.

Cependant, si le nombre de malades requis est élevé, d'où une très longue durée de la phase de recrutement de l'essai, ou si ce nombre excède celui qu'un centre de soins unique est en mesure de traiter, il faut décentraliser le traitement. C'est l'un des avantages des essais contrôlés que de pouvoir se dérouler simultanément dans toute une série de centres situés dans un ou plusieurs pays, et même sur des continents différents. Il est ainsi possible de raccourcir notablement la phase de recrutement et de traiter tous les malades uniformément de la même façon, selon les dispositions du protocole, même si leur traitement s'effectue en des endroits différents.

Répartition entre les groupes de traitement

La répartition des malades entre les divers groupes de traitement revêt une importance fondamentale pour une conduite correcte de l'essai, le but étant d'assurer la constitution de groupes statistiquement comparables. Les groupes doivent donc être similaires, sauf en ce qui concerne le traitement reçu. C'est à cette condition seulement que l'on pourra mesurer les différences de résultats entre les groupes et attribuer à chaque traitement les effets qui lui reviennent.

L'affectation entre les différents groupes de traitement doit se faire strictement au hasard. L'application de procédures de randomisation appropriées – conçues par des statisticiens compétents, spécifiées dans le protocole et strictement suivies – garantit que les différences de résultats observées entre les groupes sont dues avec certitude ou avec une grande probabilité aux différences entre les schémas étudiés et non pas à celles existant entre les groupes de malades (variations). Si cette randomisation est mal effectuée, l'ensemble de l'essai sera nul et invalide.

Certaines procédures de randomisation encore en usage laissent beaucoup à désirer. Par exemple, l'affectation alternée, c'est-à-dire l'affectation d'un malade admissible dans l'étude sur deux ou sur trois dans l'ordre où ils se présentent, à tel ou tel schéma, ou encore l'affectation suivant l'année de naissance (année paire ou impaire), est insatisfaisante. En effet, le traitement attribué est alors facile à identifier et le chercheur ou l'évaluateur sera influencé, consciemment ou inconsciemment, par la connaissance de cette information. En outre, l'affectation alternée incite à la falsification. Par exemple, s'il arrive que plusieurs malades soient admis dans l'essai en même temps, l'ordre d'inscription peut être arrangé de manière à ce que certains malades soient affectés au groupe recevant le traitement jugé le meilleur par la personne chargée des inscriptions.

Dans de nombreux essais, on utilise ce qu'on appelle le système des enveloppes : le chercheur reçoit un certain nombre d'enveloppes cachetées, numérotées en série, dont chacune contient l'indication du traitement qui doit être donné à un malade participant à l'essai. Au moment de l'admission, l'un des numéros doit être attribué à chaque malade *avant* l'ouverture de l'enveloppe correspondante. Sans cela, si plusieurs malades sont admis en même temps, les enveloppes peuvent être ouvertes en premier et les traitements être attribués en fonction des préjugés du chercheur. S'il est correctement appliqué, le système des enveloppes fonctionne de manière satisfaisante. Le code reste confidentiel et ne peut être cassé qu'en cas d'urgence ou à des fins d'évaluation.

Une méthode de randomisation satisfaisante fréquemment utilisée fait intervenir une liste secrète de numéros, accessible seulement à une partie neutre (habituellement un statisticien) ou à une personne non concernée par l'essai. Chaque numéro de la liste correspond à un traitement donné, l'ordre suivant lequel les différents traitements sont donnés étant établi au moyen d'une table de nombres aléatoires. Lorsque les chercheurs admettent un malade dans l'essai, ils communiquent les renseignements le concernant à la partie neutre, qui leur indique ensuite le traitement (ou le numéro codé du traitement dans les essais en double aveugle) qui doit être administré à ce malade. De telles dispositions évitent presque toutes les formes de préjugé.

En résumé, la randomisation est une étape essentielle pour éviter une sélection biaisée et pour obtenir des groupes équivalents en termes de positivité des frottis, d'étendue de la maladie, d'âge, de sexe, etc. Une

affectation aléatoire correctement exécutée garantit à toute personne admise dans l'essai une chance égale d'être affectée à l'un quelconque des groupes d'essai. On pourra alors comparer des choses comparables.

Dans l'idéal, les essais sont menés en double aveugle, c'est-à-dire que ni le malade, ni le chercheur ne savent quel traitement reçoit le malade. Cette solution est impraticable, par exemple, pour les essais comparant des traitements quotidiens et intermittents. Néanmoins, elle peut être mise en oeuvre dans le cadre d'un essai comprenant l'administration d'une supplémentation en vitamine (pyridoxine, par exemple) en plus du traitement standard. Dans ce cas, un placebo, impossible à distinguer physiquement du médicament prescrit, est administré et ni le malade ni les chercheurs menant l'essai ne savent qui reçoit le médicament et qui reçoit le placebo.

Conduite du traitement

Après que les examens préliminaires requis ont été effectués conformément au protocole et que les divers formulaires ont été remplis, on commence le traitement, qui est administré conformément aux dispositions du protocole. Si un malade doit modifier, suspendre ou arrêter son traitement, ce sera, autant que faire se peut, avec l'accord du centre coordonnateur. Un protocole complet comprend des critères et des procédures pour faire face à la plupart des situations de ce type. C'est également le centre coordonnateur qui décide de l'exclusion éventuelle d'un tel malade ou de son maintien dans l'essai pour suivi et évaluation. Toute exclusion de l'étude, pour quelque raison que ce soit, y compris « la perte de vue du malade », le refus du traitement ou des examens importants, doit être étudiée avec beaucoup de soin, car les résultats de l'essai peuvent être gravement faussés si l'on exclut certains malades de l'évaluation.

Surveillance du déroulement de l'essai

Un chapitre spécial du protocole doit être consacré aux diverses mesures de surveillance et à leur calendrier. Tous les examens systématiques ainsi que les examens spéciaux qui ne sont requis que dans certaines circonstances (par exemple en cas d'effet secondaire) doivent être décrits en détail. Il convient de s'assurer de l'uniformité de toutes les procédures appliquées à la surveillance. Il peut être utile de faire réaliser les examens exigeant les compétences et la précision de spécialistes dans un laboratoire central (de référence).

Enregistrements et comptes rendus

On sous-estime trop souvent l'importance de la présentation des formulaires d'enregistrement et d'un système efficace d'acheminement de l'information. Un formulaire (qu'il soit destiné à l'enregistrement ou au rapport) doit autant que possible se comprendre par lui-même et ne pas requérir de longues instructions. Il ne doit contenir que des questions réclamant des réponses sans ambivalence, de préférence « oui ou non ».

Avant d'arrêter définitivement la présentation et le contenu d'un formulaire, il peut être nécessaire de vérifier par un test s'il est facile à comprendre et à remplir par le personnel intéressé. Il est parfois recommandé d'y inclure des « questions pièges » pour contrôler l'exactitude de certaines données enregistrées. Toutefois, un dossier ne doit pas être utilisé pour recueillir des informations étrangères au déroulement et à l'évaluation de l'essai.

Comme on le voit, les essais contrôlés sur la tuberculose impliquent de longues périodes d'observation nécessitant la collecte et le traitement d'énormes quantités de données, et donc un système bien organisé de procédures d'administration et de secrétariat.

Il faut également assurer un contrôle continu de la complétude et de l'exactitude des données et des rapports et envoyer rapidement des rappels aux centres d'essai en cas de besoin. Les essais multicentriques à grande échelle nécessiteront une gestion informatisée des données, qui devront toutes être saisies en deux exemplaires par deux personnes différentes, ce qui permet une comparaison automatique des deux jeux de données ainsi obtenus et la recherche et la correction de toute incohérence.

Analyse des données et évaluation

Avant chaque analyse, qu'elle soit intermédiaire ou finale, les données doivent faire l'objet d'un nouveau contrôle afin d'être complétées ou corrigées si nécessaire. Une analyse intermédiaire importante peut comprendre, par exemple, la mise en tableaux périodiques des résultats bactériologiques et des effets secondaires en fonction du schéma thérapeutique, de la durée du traitement et de la régularité de la prise médicamenteuse. On dispose ainsi d'informations actualisées sur les avantages des régimes expérimentés et, occasionnellement, on est averti précocement des risques mis en jeu. Si ces analyses intermédiaires sont répétées périodiquement, l'analyse finale peut généralement être menée à bien peu de temps après la saisie des dernières données, ce qui accélère notablement l'achèvement du rapport final.

L'analyse, la mise en tableaux et l'interprétation des résultats doivent toujours s'effectuer en étroite collaboration avec un ou plusieurs statisticiens. Il n'existe en général aucun désaccord sur les facteurs à

analyser pour établir l'efficacité des médicaments ou des schémas thérapeutiques. Toutefois, la classification, et donc l'évaluation des réponses bactériologiques, radiologiques ou cliniques au traitement, peut facilement varier d'un centre à l'autre, à moins que des critères précis n'aient été fixés dans le protocole et ne soient rigoureusement appliqués. Les définitions des termes tels que « quiescence », « réponse favorable », « comblement d'une caverne », « amélioration », « échec », « résultat douteux », « défaillance » et « rechute » ne devront donc permettre aucune erreur d'interprétation.

S'il faut réaliser des bilans radiologiques (bien que ces examens soient d'un intérêt mineur) et comparer l'étendue de l'atteinte pulmonaire (nombre et dimension des cavernes) à divers moments, le ou les lecteurs de clichés devront utiliser une nomenclature homogène. L'interprétation des images radiologiques étant inévitablement soumise aux erreurs de lecture individuelles, l'évaluation des radiographies thoraciques devra, dans la mesure du possible, être effectuée par une commission de lecteurs indépendants. Il est cependant difficile d'organiser des lectures multiples dans les essais à grande échelle. C'est pourquoi les clichés sont généralement lus par un seul lecteur qui, par ailleurs, ne participe pas à l'essai. Une telle solution donne habituellement satisfaction puisque l'objectif principal est de comparer l'état radiologique du malade entre le début de l'essai et les stades ultérieurs. Dans tous les cas, l'évaluation radiologique doit être pratiquée sans avoir de renseignements sur le malade ou sur le traitement qu'il reçoit. Dans la mesure du possible, les résultats bactériologiques et autres doivent aussi être évalués en aveugle.

L'analyse des échecs, des rechutes et de décès survenus au cours de la période d'observation dans son ensemble est tout aussi importante que l'étude de l'efficacité des médicaments et des succès thérapeutiques. En outre, tous les malades dont le traitement a dû être modifié en raison d'effets secondaires ou a subi des interruptions notables – même si celles-ci semblent n'avoir aucun lien avec le traitement – doivent faire l'objet d'une étude détaillée, quelle que soit l'issue thérapeutique. L'arrêt prématuré du traitement ou son abandon par le malade en raison d'une toxicité pharmacologique peut être dû à un défaut de la chimiothérapie. Une fréquence relativement élevée des abandons ou des irrégularités dans la prise d'un schéma thérapeutique indiquent souvent un problème d'acceptabilité, qui mérite d'être approfondi.

Présentation du rapport d'essai

Lorsqu'on rend compte des résultats d'un essai, il importe de présenter dans ses grandes lignes au lecteur le plan de l'étude et la manière dont elle a été conduite. Le rapport doit donc reproduire l'essentiel du protocole, en particulier les critères d'admission, les schémas thérapeutiques étudiés, la méthode de randomisation, la prise en charge des malades et les méthodes d'évaluation de la réponse au traitement. Il doit spécifier également le nombre total de malades admis dans l'étude et affectés aux différents traitements, et les motifs d'exclusion de l'analyse principale. Toutes les mesures prises pour éliminer les biais doivent être décrites de manière à ce que le lecteur puisse apprécier la validité des diverses décisions.

Pour démontrer la comparabilité des différents groupes de traitement, le rapport doit contenir des tableaux sur l'état initial (âge, sexe, poids, statut bactériologique, sensibilité aux antituberculeux, étendue radiologique de la maladie et présence de cavernes, par exemple) des malades affectés aux divers traitements.

Lors de l'évaluation des résultats thérapeutiques, il faut également prendre en considération l'analyse des variables autres que le traitement qui peuvent avoir influé sur la réponse des malades ou sur le taux de rechute. Les auteurs doivent justifier solidement l'affectation de certains effets aux schémas thérapeutiques appliqués et d'autres à de simples variations aléatoires.

Le rapport doit être présenté de telle manière que le lecteur puisse comprendre ce qui a été fait et comment, et apprécier ainsi par lui-même les mérites de l'essai. Le lecteur doit être en mesure de tirer ses propres conclusions en se basant sur des faits et des résultats scientifiquement établis. C'est pourquoi les résultats d'un essai contrôlé bien conduit sont si convaincants et pourquoi ils sont souvent facilement et largement acceptés.

Conclusions

La méthode de l'essai contrôlé n'a pas encore obtenu l'approbation universelle. On prétend souvent que la généralisation de ses résultats n'est pas valide aux motifs que les groupes étudiés sont trop petits, que les individus ne sont pas identiques et que les différences interindividuelles peuvent être si importantes qu'une généralisation devient trompeuse, ou encore que la réponse de chaque personne à un médicament est variable et donc impossible à prévoir.

Il est vrai que l'âge, le sexe, le métabolisme, les facteurs génétiques et immunologiques, les conditions de vie, le stress physique et mental et toute une série de facteurs externes qui conditionnent l'évolution et l'issue d'une maladie peuvent différer d'un individu à l'autre. Les opposants aux essais contrôlés en concluent que

ces essais ne comparent pas des choses comparables et qu'une comparaison de ce type est invalide. Néanmoins, une telle conclusion oublie les principes mêmes de la méthode.

D'après les biostatistiques, il est bien connu (*6*) que la variabilité est une caractéristique essentielle de la matière vivante et, en tant que telle, est naturelle et normale. Cependant, cette variabilité reste confinée dans une certaine plage, que l'on peut définir par des techniques statistiques. Par exemple, lorsqu'une série d'observations est effectuée sur une certaine variable dans un groupe randomisé (échantillon), on peut constater que les valeurs obtenues se regroupent autour d'une certaine valeur, avec une fréquence qui augmente lorsqu'elles s'en rapprochent. Les caractéristiques de cette distribution de valeurs peuvent être exprimées en termes mesurables, ce qui permet des comparaisons entre plusieurs séries d'observations. L'information obtenue est pleinement valide pour les échantillons étudiés. Dans le cas d'un essai contrôlé, les résultats obtenus sont des résultats de groupe, c'est-à-dire des résultats valides pour un groupe dans son ensemble. Il est impossible de prédire précisément à partir de ces résultats comment un individu particulier répondra à un traitement déjà testé sur un groupe donné, mais on peut indiquer avec une certitude raisonnable quelle sera la réponse d'un groupe similaire au groupe étudié. Seule la méthode de l'essai contrôlé peut neutraliser les effets des différences individuelles entre êtres humains sur la manifestation de leur maladie et leur réponse au traitement. Ainsi, ces différences n'invalident pas la méthode mais au contraire la justifient.

Par ailleurs, il est connu que les jugements reposant sur des impressions personnelles sont souvent trompeurs. L'expérience clinique s'appuyant sur des impressions personnelles est sans doute parfois précieuse, mais l'évaluation d'un schéma thérapeutique sur la base d'impressions intuitives ne peut être acceptée sans réserve et scepticisme.

De nombreux médecins sont guidés dans leur travail de tous les jours par des impressions cliniques antérieures qui leur sont propres ou par des doctrines académiques reposant sur les impressions d'autres médecins. De telles doctrines, notamment si elles sont perpétuées par des manuels scolaires et citées de manière répétée par des enseignants réputés, peuvent facilement devenir des formules fixées dans l'esprit de certaines personnes tout comme s'il s'agissait de faits prouvés. Les méthodes traditionnelles d'apprentissage et d'enseignement impliquaient que les jugements et les déclarations autoritaires devaient être respectés et adoptés sans critique. Il est fréquent que les diplômés du deuxième et du troisième cycle les acceptent sans vérifier s'ils ont été éprouvés scientifiquement.

Le traitement des malades doit reposer sur les meilleures connaissances scientifiques disponibles. Les cinq dernières décennies ont montré clairement que les essais contrôlés étaient de loin le moyen le plus rapide pour obtenir des données concluantes et fiables sur l'efficacité et les risques d'un nouveau traitement. Les progrès considérables réalisés dans le traitement de la tuberculose sont dus pour une grande part au fait que les schémas thérapeutiques actuellement en usage ont été testés par des essais cliniques contrôlés. Ces essais ont posé les bases de la standardisation et donc de l'application à l'échelle mondiale de la chimiothérapie antituberculeuse.

Références

1. Amberson JB et al. A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *American Review of Tuberculosis*, 1931, 24:401–435.

2. Martini P, Resendahl A. Bilanz der Goldtherapie bei der Lungentuberculose; Sanocrysin. *Zeitschrift für Tuberkulose*, 1940, 84:330–340.

3. Pinner M, ed. *Pulmonary tuberculosis in the adult. Its fundamental aspects*. Springfield, IL, Thomas, 1945.

4. Fox W. The scope of the controlled clinical trial, illustrated by studies of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, 45:559–572.

5. A concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1959, 21:51–144.

6. Hill AB. *Principles of medical statistics*, 8th ed. London, The Lancet Ltd, 1967:12.

68. Qu'est-ce que l'épidémiologie moléculaire et quel est son rôle dans la lutte antituberculeuse ?

K. DeReimer[1] et P. M. Small[2]

Qu'est-ce que l'épidémiologie moléculaire ?

L'épidémiologie moléculaire combine des méthodes moléculaires de laboratoire pour identifier les différentes souches de bactéries et des méthodes épidémiologiques de terrain classiques pour étudier les déterminants et la distribution des maladies (*1*). La détermination de l'empreinte génétique de *Mycobacterium tuberculosis* par des techniques telles que l'analyse du polymorphisme de la longueur des fragments de restriction (RFLP) permet aux chercheurs de déterminer les liens génétiques entre les isolements cliniques. Les personnes infectées par des souches identiques peuvent avoir été contaminées l'une par l'autre ou par une source commune. En disposant de données épidémiologiques, il est possible de fournir des preuves de la transmission par des personnes ayant une tuberculose active.

Cette technologie comporte des limites. Il est encore impossible de retrouver la trace d'une transmission interpersonnelle lorsqu'on ne dispose pas d'une culture de *M. tuberculosis* provenant de chacun des individus. L'analyse d'empreinte génétique nécessite en permanence un très haut niveau de contrôle de la qualité, de cohérence et de savoir-faire dans les techniques de laboratoire. Plus important : les hypothèses à vérifier, le schéma d'étude se prêtant le mieux à la vérification de ces hypothèses et le mode d'échantillonnage doivent être clairement indiqués et correctement appliqués. Par exemple, si l'on ne dispose pas d'informations épidémiologiques complémentaires, l'analyse d'empreinte génétique des échantillons correspondant à une série de cas n'apporte que peu d'informations.

Quel est le rôle de l'épidémiologie moléculaire dans la lutte antituberculeuse ?

Les techniques d'épidémiologie moléculaire ont d'abord été utilisées dans l'investigation des flambées épidémiques de tuberculose pour confirmer un lien épidémiologique suspecté et démontrer l'efficacité des mesures de lutte contre la maladie. Dans le cadre de l'investigation de flambées de tuberculose dans un établissement pour personnes vivant avec le VIH, l'analyse d'empreinte génétique des souches de différents patients a permis, en complétant les éléments fournis par des entretiens avec les malades et une courbe de flambée, d'identifier sans ambiguïté le cas source et la chaîne de transmission. Aspect plus important : l'analyse moléculaire a aussi permis d'étayer les recommandations en faveur d'interventions sanitaires ciblées et spécifiques dans la population, comme le dépistage et la détection précoces des cas, leur isolement des autres personnes sensibles et l'application d'un traitement préventif aux contacts infectés. Une surveillance continue dans l'établissement, après l'identification de la flambée initiale et la mise en oeuvre de mesures de lutte contre la maladie, a prouvé que la chaîne de transmission avait été interrompue (*2*).

Au cours des dernières années, des investigations de flambées de tuberculose ont fait appel aux techniques d'empreinte génétique pour mettre en évidence de nouveaux sites et de nouvelles voies de transmission de la tuberculose. Les techniques d'épidémiologie moléculaire ont montré qu'il se produisait une forte transmission de la tuberculose dans des contextes comme les bars (*3*), les bars clandestins (*4*), les endroits où l'on peut se procurer du crack (*5*), les prisons (*6-9*) et les abris et autres sites utilisés par les sans-abri urbains (*10,11*). L'analyse d'empreinte génétique permet aussi parfois d'exclure rapidement la possibilité d'une flambée ; on évite ainsi des enquêtes épidémiologiques onéreuses et exigeant beaucoup de temps ainsi que des interventions inappropriées. L'importance de traiter chaque cas infectieux de tuberculose, même s'il s'agit d'un cas non observant, « difficile », et de mettre en oeuvre des interventions rapides et efficaces pour retrouver les contacts a été illustrée par la découverte de mini-épidémies et de cas incidents liés à des cas index détectés de nombreuses années auparavant (*12*). Ces techniques ont aussi servi à mettre en évidence la transmission de la tuberculose dans des établissements de soins de patient à patient, des patients aux prestateurs de soins et de ces prestateurs aux patients (*13,14*). La transmission de la tuberculose par des équipements mal stérilisés, comme des bronchoscopes, a aussi été attestée (*15,16*). Ces informations ont une grande valeur car elles orientent vers des interventions de santé publique générales ou limitées à des établissements qui peuvent être mises en oeuvre pour réduire ou stopper la transmission de la tuberculose. Des interventions efficaces peuvent réduire à la fois la transmission et l'incidence de la tuberculose.

[1] Enseignant chercheur, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University Medical Center, Stanford, CA, Etats-Unis d'Amérique.

[2] Maître de conférences, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University Medical Center, Stanford, CA, Etats-Unis d'Amérique.

Les études d'épidémiologie moléculaire en population sont difficiles et onéreuses et nécessitent beaucoup de main-d'oeuvre. Néanmoins, elles apportent des informations impossibles à se procurer par ailleurs et des connaissances supplémentaires sur la dynamique de la transmission de la tuberculose dans une collectivité. Par exemple, une étude en population sur 7 ans de la tuberculose à San Francisco, aux Etats-Unis d'Amérique, a montré qu'une baisse des taux de transmission de cette maladie était partiellement attribuable à certaines interventions de santé publique qui avaient réduit la transmission, comme l'indiquait la diminution du taux de regroupement en grappes ou du partage de souches parmi la population née aux Etats-Unis d'Amérique (*17*). Même si les cas nés à l'étranger représentaient plus de 65 % des cas de tuberculose notifiés à San Francisco, cette étude a démontré qu'il existait une transmission limitée entre des personnes nées à l'étranger et des personnes nées aux Etats-Unis d'Amérique et que la plus grande part de la transmission pour cette ville s'effectuait entre des personnes nées aux Etats-Unis d'Amérique présentant certains facteurs de risque tels qu'une infection à VIH, l'usage de substances toxiques ou l'absence de domicile (*18*). Une étude d'épidémiologie moléculaire en population sur 5 ans, menée dans le sud du Mexique, a montré que les taux d'incidence, le degré de nouveauté de la transmission, mesuré par le regroupement en grappes, et les niveaux de pharmacorésistance avaient baissé dans une zone de forte prévalence avec la mise en oeuvre de la stratégie DOTS (observations non publiées, García-García M, Instituto Nacional de Salud Pública, Mexico).

Les techniques d'épidémiologie moléculaire peuvent être très utiles pour mettre en évidence les contaminations croisées en laboratoire (*19*), qui peuvent être responsables de 1 à 4 % des cultures positives, même dans des laboratoires performants par ailleurs. En outre, ces techniques ont révélé une réinfection exogène (*20,21*) et une infection simultanée par plusieurs souches de *Mycobacterium tuberculosis* (*22*), phénomènes dont on supposait qu'ils se produisaient mais qui n'ont pu être prouvés que lorsque l'analyse d'empreinte génétique d'isolements de *Mycobacterium tuberculosis* est devenue possible. Actuellement, plusieurs sites de recherche s'efforcent de déterminer le rôle de la réinfection dans les pays de forte prévalence de la tuberculose. L'impact potentiel des interventions de santé publique sera défini par la proportion de tuberculoses résultant d'une infection récente ou d'une réinfection, laquelle pourra être établie par l'épidémiologie moléculaire.

Les techniques d'épidémiologie moléculaire ont aussi démontré que des cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatifs peuvent transmettre la tuberculose et être responsables de jusqu'à un cinquième de la transmission qui s'opère dans une collectivité où la tuberculose est faiblement prévalente (*23*). En combinaison avec des techniques classiques telles que le test tuberculinique, l'épidémiologie moléculaire a attiré l'attention sur des souches de tuberculose superinfectieuses et pathogènes (*24*).

Comment l'épidémiologie moléculaire sera-t-elle utilisée dans l'avenir ?

Il est probable que les techniques de génotypage moléculaire telles que l'analyse RFLP continueront d'être utilisées pour rechercher des contaminations croisées en laboratoire et pour enquêter sur des cas suspectés d'être des sources de flambées, ainsi que pour différencier les rechutes des réinfections exogènes (*25*). Cependant, si l'analyse préliminaire d'épidémiologie moléculaire confirme l'existence de différences liées à la souche entre les tuberculoses, il est possible que ces différences soient exploitables pour améliorer la prévention de la tuberculose et renforcer les efforts de lutte contre cette maladie, et que le rôle de l'épidémiologie moléculaire dans la lutte antituberculeuse prenne ainsi de l'ampleur. Par exemple, les techniques relevant de cette discipline pourraient être employées pour identifier les différences liées à la souche dans le degré d'infectiosité et de pathogénicité de *M. tuberculosis*. L'analyse génomique comparative des souches de *Mycobacterium tuberculosis* permet d'identifier les déterminants génétiques de la virulence bactérienne, de l'aérosolisation, de l'infectiosité, de la pathogénicité, de la pharmacorésistance et d'autres étapes de la pathogenèse de la tuberculose. L'épidémiologie moléculaire et la génomique fonctionnelle peuvent contribuer à l'élaboration de nouvelles techniques de diagnostic et de nouveaux médicaments, et, enfin, d'un vaccin.

Références

1. Thompson RCA, ed. *Molecular epidemiology of infectious diseases*. New York, Oxford University Press, 2000.
2. Daley CL et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragmentlength polymorphisms. *New England Journal of Medicine*, 1992, 326:231–235.

3. Kline SE, Hedemark LL, Davies SF. Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:222–227.
4. García-García M et al. The role of core groups in transmitting *Mycobacterium tuberculosis* in a high prevalence community in Southern Mexico. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:12–17.
5. Leonhardt KK et al. A cluster of tuberculosis among crack house contacts in San Mateo County, California. *American Journal of Public Health*, 1994, 84:1834–1836.
6. March F et al. Predictors of tuberculosis transmission in prisons: an analysis using conventional and molecular methods. *AIDS*, 2000, 14:525–535.
7. Chaves F et al. A longitudinal study of transmission of tuberculosis in a large prison population. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 155:719–725.
8. Ferreira MM et al. Tuberculosis and HIV infection among female inmates in Sao Paulo, Brazil: a prospective cohort study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology*, 1996, 13:177–183.
9. Valway SE et al. Outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis in a New York State prison, 1991. *American Journal of Epidemiology*, 1994, 140:113–122.
10. Barnes PF et al. Transmission of tuberculosis among the urban homeless. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 275:305–307.
11. Gutierrez MC et al. Molecular fingerprinting of Mycobacterium tuberculosis and risk factors for tuberculosis transmission in Paris, France, and surrounding area. J*ournal of Clinical Microbiology*, 1998, 36:486–492.
12. Chin DP et al. Spread of *Mycobacterium tuberculosis* in a community implementing recommended elements of tuberculosis control. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:2968–2974.
13. Frieden TR et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:1229–1235.
14. Ikeda RN et al. Nosocomial tuberculosis: an outbreak of a strain resistant to seven drugs. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 1995, 16:152–159.
15. Michele TM et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* by a fiber optic bronchoscope. Identification by DNA fingerprinting. *Journal of the American Medical Association*, 1997, 278:1093–1095.
16. Agerton T et al. Transmission of a highly drug-resistant strain (strain W1) of *Mycobacterium tuberculosis*. Community outbreak and nosocomial transmission via a contaminated bronchoscope. *Journal of the American Medical Association*, 1997, 278:1073–1077.
17. Jasmer RM et al. A molecular epidemiologic analysis of tuberculosis trends in San Francisco, 1991–1997. *Annals of Internal Medicine*, 1999, 130:971–978.
18. Chin DP et al. Differences in contributing factors to tuberculosis incidence in U.S.-born and foreign-born persons. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 158:1797–1803.
19. Burman WJ et al. The incidence of false-positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 155:321–326.
20. van Rie A et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341:1174–1179.
21. Small PM et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:1137–1144.
22. Yeh RW, Hopewell PC, Daley CL. Simultaneous infection with two strains of *Mycobacterium tuberculosis* identified by restriction fragment length polymorphism analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:537–539.
23. Behr MA et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*, 1999, 353:444–449.
24. Valway SE et al. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338:633–639.
25. Behr MA, Small PM. Molecular fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis*: how can it help the clinician? *Clinical Infectious Diseases*, 1997, 25:806–810.

69. La tuberculose peut-elle être endiguée ?[1]

T. Frieden[2]

Dans certains milieux, la croyance que la tuberculose, comme le temps, peut être décrite mais non maîtrisée est solidement ancrée. La tuberculose régresse si les conditions socio-économiques s'améliorent (*1,2*). Cette constatation a amené certains observateurs à conclure de manière erronée que la tuberculose *ne* pouvait être endiguée *que* si les conditions de vie s'amélioraient. Cependant, cette prédiction reposait sur des bases théoriques (*3*), et il a maintenant été démontré en pratique de manière convaincante que cette maladie pouvait être endiguée dans presque toutes les circonstances socio-économiques (*4-6*).

Cinq aspects de la lutte antituberculeuse – à savoir la charge de morbidité, la mortalité, la prévalence de la tuberculose, le rythme d'infection et l'incidence de la tuberculose – seront examinés ci-après, par ordre décroissant de maîtrisabilité.

Charge de morbidité

La charge de morbidité liée à la tuberculose, qui couvre la maladie elle-même, l'incapacité ainsi que les coûts directs et indirects qui en résultent, peut être réduite en peu de temps par un diagnostic rapide et un traitement efficace. La mise en oeuvre d'un traitement efficace permet non seulement de réduire rapidement la mortalité, comme indiqué ci-après, mais aussi de diminuer considérablement la durée de la maladie. En l'absence de traitement, les personnes tuberculeuses restent malades pendant au moins 2 ans en moyenne. Un programme efficace détecte la plupart des cas de tuberculose dans le mois qui suit l'apparition de symptômes notables, et l'application d'un traitement de courte durée sous observation directe rétablit généralement complètement les fonctions du malade en l'espace de 1 à 2 mois. La durée de la maladie peut ainsi passer de 24 mois ou plus en moyenne à 2,5 mois environ, soit une réduction de 90 %. Si l'objectif mondial en matière de dépistage est rempli (voir « Quels sont les objectifs mondiaux pour la lutte antituberculeuse et sur quelles bases ont-ils été définis ? », page ...), la morbidité due à la tuberculose dans la collectivité devrait baisser globalement des deux tiers, même si l'on prend en compte la diminution de l'incidence examinée ci-après.

Mortalité

La chimiothérapie sous observation directe de la tuberculose fait baisser rapidement la mortalité par cette maladie. Cela a été constaté même au tout début de l'ère de la chimiothérapie antituberculeuse : une monothérapie entraînait des baisses très importantes, quoique peu durables, de la mortalité. Les schémas thérapeutiques actuels, s'ils sont administrés dans des conditions de prise en charge appropriées, guérissent à près de 100 % les malades porteurs de bacilles sensibles ; la diminution de la mortalité est donc considérable et durable. En l'absence de traitement, 50 à 80 % des personnes atteintes d'une tuberculose à frottis positifs mourront de cette maladie (*7*). Dans le contexte d'un programme mal appliqué, pas moins de 30 % des tuberculeux frottis positifs décèdent (*8*). A l'inverse, les taux de mortalité dans les programmes DOTS menés de par le monde sont généralement inférieurs à 5 % ; sur 725 275 nouveaux malades frottis positifs pris en charge par des programmes DOTS en 1998, seuls 3,8 % ont été signalés comme décédés (*9*).

Figure 22

Baisse de la mortalité par tuberculose au Pérou sur la période 1990-1999[a]

Estimation du nombre de décès
Autres
Défaillances
Cas non traités
Année

[a] Source : Référence *5*.

Dans les pays disposant de données de référence, il est possible d'établir une estimation raisonnable de la baisse de mortalité obtenue par la mise en oeuvre de la stratégie DOTS. Le Pérou a réussi à appliquer un programme DOTS hautement efficace (*5*), opérant une réduction impressionnante de la mortalité de 80 % en l'espace d'à peine 3 ans (Figure 22). Ce résultat est le fruit de la réduction du taux de létalité parmi les malades traités, obtenue par un diagnostic rapide et un traitement sous observation directe et efficace, et également grâce au placement sous traitement d'une forte proportion de malades. En Inde, le taux de mortalité des malades frottis positifs dans le précédent programme de lutte antituberculeuse était de 20-30 %, contre 4 % dans le programme DOTS – soit une réduction d'un facteur 7 environ (*8*). Si l'on considère à la

[1] Adapté et réimprimé avec l'autorisation de l'*International Journal of Epidemiology*, 2002, 31: 894-899.
[2] Médecin, Halte à la tuberculose, Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde.

fois les cas frottis positifs et les cas frottis négatifs, la stratégie DOTS fournit une baisse d'environ 18 % du taux de létalité, même si l'on ne prend en compte ni l'augmentation du taux de dépistage, ni les cas secondaires et leur mortalité. Début 2002, le programme DOTS de l'Inde a traité plus de 2 millions de malades, ce qui a permis de sauver plus de 350 000 vies. En Chine, la couverture nationale par la stratégie DOTS devrait prévenir plus de 50 000 décès par an (*10*).

Prévalence de la tuberculose

La prévalence de la tuberculose peut aussi baisser rapidement. Dans un programme de lutte antituberculeuse qui fonctionne mal, le rapport de l'incidence à la prévalence peut atteindre 1:3,5 (*11*). La réalisation des objectifs mondiaux pour la lutte antituberculeuse, même si une faible proportion des cas prévalents sont traités chaque année, entraîne une diminution rapide de la prévalence. Ce point est illustré par un modèle simple (Figure 23). Ce modèle prévoit au début une proportion de 100 nouveaux cas frottis positifs pour 100 000 habitants et un rapport de l'incidence à la prévalence de 1:3,5. Il suppose que les objectifs en matière de dépistage (70 % des nouveaux cas frottis positifs) et en matière de succès thérapeutique (85 %) sont atteints, que le nombre de cas prévalents traités représente chaque année à peu près la moitié du nombre de cas incidents traités (*12*), que le taux de succès thérapeutique est donc de 85 %, que la proportion de défaillance parmi les malades se situe dans la moyenne mondiale pour les programmes DOTS (*9*) et que le taux d'incidence diminue de 5 % par an (voir plus loin). Comme on peut le constater, la prévalence baisse très rapidement, en diminuant de plus de moitié par rapport à son niveau de départ en l'espace de 3 ans.

La validité de ce modèle théorique a été confirmée en conditions programmatiques dans des pays développés et en développement. A Kolín, dans l'Ex-Tchécoslovaquie, un programme intensif de surveillance et de lutte antituberculeuse appliqué à une population de 100 000 habitants a permis de réduire le taux de prévalence de la tuberculose chronique de plus de 33 % par an – ce qui l'a ramené à moins d'un quart de sa valeur antérieure en 3 ans (*13*). Dans la ville de New York, le nombre de tuberculeux présentant des cultures continuellement positives a chuté des deux tiers en l'espace de 3 ans – soit plus de 30 % par an (*14,15*). Cela a pu être attesté car le système de surveillance identifie presque chaque individu atteint d'une tuberculose bactériologiquement prouvée (*4*). A Pékin, comme l'indiquent les enquêtes en communauté, la prévalence des cas frottis positifs a diminué de 87 % entre 1979 et 1990, passant de 127/100 000 à 16/100 000 – soit une baisse continue de 17 % par an sur 11 ans (*16*).

Rythme d'infection

Le rythme auquel les individus sont infectés par *Mycobacterium tuberculosis* conditionne l'évolution de l'épidémie dans la collectivité. Pour la lutte à long terme contre la tuberculose, il est donc essentiel que ce rythme décline. Dans les pays industrialisés, le risque d'infection par les bacilles tuberculeux baisse d'approximativement 5 % ou plus par an, baisse qui a débuté même avant l'introduction de la chimiothérapie. Avec la mise sur le marché d'un traitement efficace, le rythme d'infection a chuté de 15 % ou plus par an (*17*). Dans les pays en développement, à l'opposé, le risque annuel d'infection par la tuberculose n'a que peu ou pas diminué, à moins que des services efficaces de lutte antituberculeuse n'aient été mis en place.

Diagnostiquer et traiter efficacement la tuberculose permet de réduire rapidement le risque d'infection. Théoriquement, il devrait être possible de diminuer ce risque de 10 % ou plus par an même dans les pays en développement (*3*). Cependant, peu d'études ont tenté de confirmer cette hypothèse pour ces pays. De telles études sont difficiles sur le plan logistique et se heurtent en outre à des difficultés dans l'interprétation des tests tuberculiniques dans une même population au cours du temps. Une enquête de ce type, réalisée en République de Corée, a constaté une baisse du risque annuel d'infection tuberculeuse de 8 à 14 %, même si le taux de succès thérapeutique n'atteignait pas tout à fait 85 % (*18*). Pour un taux de vaccination par le BCG constant, l'incidence de la méningite tuberculeuse chez le nourrisson est le reflet du risque d'infection annuel. A Pékin, la méningite tuberculeuse a chuté de 2,1 à 0,1 cas pour 100 000 habitants entre 1986 et 1996, soit une diminution de 26 % par an (*16*). Cependant, une partie de cette baisse pourrait résulter de l'amélioration des pratiques vaccinales.

Figure 23

Dynamique de la tuberculose à frottis positifs si les objectifs mondiaux sont remplis

SS+ = frottis positifs

(1 million d'habitants, incidence de la tuberculose à frottis positifs = 100/100 000)

Cas incidents		**ANNEE 1**	**Cas prévalents**	
70 % des cas traités	30 % des cas non		Traités	Non traités

	traités					
2 % de défaillance	30 % restent SS+		10 % de défaillance	10 % de décès	20 % de guérisons	70 % de persistance
10 % de défaillance dans le retraitement						
Deviennent des cas prévalents SS+			**Deviennent des cas prévalents SS+**			
Cas incidents pour l'année 2		**ANNEE 2**		**Cas prévalents pour l'année 2**		
70 % des cas traités	30 % des cas non traités		Traités	Non traités		
2 % de défaillance	30 % restent SS+		10 % de défaillance	10 % de décès	20 % de guérisons	70 % de persistance
10 % de défaillance dans le retraitement						
Deviennent des cas prévalents SS+			**Deviennent des cas prévalents SS+**			
Les cas prévalents disparaissent pour la plus grande part en l'espace de 5 à 10 ans						

Incidence de la maladie

L'incidence de la tuberculose est le résultat combiné de :

- la récurrence de la tuberculose chez des personnes ayant subi des épisodes antérieurs de cette maladie ;

- la progression rapide de la tuberculose maladie chez les individus infectés ou réinfectés dans un laps de temps relativement court (2 ans par exemple) après la première infection ; et

- la réactivation d'une infection tuberculeuse contractée de nombreuses années auparavant.

Les évolutions récentes dans le domaine de l'épidémiologie moléculaire ainsi que les études épidémiologiques classiques ont contribué à la détermination de la proportion de cas relevant de chacun de ces phénomènes – qui peut varier d'une population à une autre et au cours du temps à l'intérieur d'une même population. Par exemple, une étude complète de l'épidémiologie de la tuberculose menée dans le sud de l'Inde en 1972 a relevé que 37 % seulement des cas frottis positifs de tuberculose se déclaraient chez des individus ayant fourni une radiographie thoracique normale au début de l'étude. En l'espace de 12 ans, cette proportion s'est accrue des deux tiers et celle des personnes qui, au début de l'étude, présentaient une radiographie compatible avec une tuberculose et des frottis d'expectorations négatifs avait chuté de 33 à 8 %. Cette baisse correspondait à une diminution du risque annuel de déclaration d'une tuberculose chez les personnes présentant une radiographie anomale de 7,0 % par an à 3,2 % par an, ce qui reflétait probablement la plus grande probabilité que ces malades aient reçu une chimiothérapie antituberculeuse au moins partielle (*11*). Une enquête réalisée récemment en Norvège a montré que moins d'un patient sur cinq développait une tuberculose maladie suite à une infection récente, la très grande majorité des cas résultant d'une infection éloignée dans le temps ou de la récurrence de la tuberculose (*19*).

La maîtrisabilité de l'incidence de la tuberculose – avec ou sans infection concomitante par le VIH – dépend dans une large mesure de l'épidémiologie locale. A l'un des extrêmes, on trouve des situations dans lesquelles la vaste majorité des cas de tuberculose sont dus à une infection lointaine. La plupart de ces cas ne peuvent être prévenus par les technologies actuelles. De nombreux individus dont l'infection est intervenue longtemps auparavant ne se verront pas proposer de traitement préventif et, même si un tel traitement est tenté chez eux, son succès est loin d'être assuré (voir « Quel est le rôle du traitement préventif de l'infection tuberculeuse latente dans un programme de lutte antituberculeuse ? », page ...). A l'autre extrême se situent des populations dans lesquelles pas moins de la moitié des cas de tuberculose résultent d'une infection ou d'une réinfection dans les 2 ans qui précèdent. Dans un tel contexte, l'application des mesures de lutte antituberculeuse efficaces peut conduire à une baisse très rapide du nombre de cas. Dans la ville de New York, par exemple, l'incidence de la tuberculose parmi les personnes nées aux Etats-Unis d'Amérique avait diminué de 25 % par an sur la période de 5 ans allant de 1992 à 1996 ; les cas incidents de tuberculose multirésistante, liés pour la plupart à la poursuite de la transmission dans les établissements de soins, ont

baissé de 34 % par an sur la même période (*20*). De même, une étude élégante menée à San Francisco a attesté que plus d'un tiers des cas étaient dus à une transmission récente. Avec la mise en place de mesures de lutte plus efficaces, la proportion globale de cas de tuberculose a baissé de 7 % par an ; le pourcentage de cas regroupés en grappes a diminué de 15 % par an, tandis que le nombre de cas non regroupés ne diminuait que de 5 % par an (*21*). Dans la ville de New York, les études d'épidémiologie moléculaire ont mis en évidence de manière similaire une baisse annuelle de 26 % de l'incidence estimée des grappes de tuberculose entre 1991 et 1997 (*22* ; et New York City Department of Health, données non publiées, 1997).

Un nombre limité d'enquêtes représentatives réalisées dans des pays en développement laissent à penser que la proportion de nouveaux cas résultant d'une infection récente peut se situer entre 29 et 48 % (*23-26*). Ces cas peuvent rapidement diminuer si l'on met en oeuvre un traitement efficace. En outre, la proportion de cas dus à la réactivation d'une tuberculose peut baisser régulièrement sur une période plus longue. Ainsi, il devrait être théoriquement possible de maîtriser l'incidence de la tuberculose, même dans les pays en développement. Cette hypothèse a été confirmée par l'expérience.

Dans les pays en développement où l'on n'applique pas des pratiques thérapeutiques efficaces, l'incidence de la tuberculose ne bouge pratiquement pas (*11*). A l'inverse, des baisses rapides de cette incidence ont été attestées dans les parties du monde en développement où des mesures de lutte antituberculeuse efficaces sont mises en oeuvre. A Pékin, sur une période où l'on pensait le taux de notifications élevé et constant, on a mis en évidence une baisse annuelle du nombre de nouveaux cas frottis positifs de 9 % entre 1986 et 1996 (*16*). A Cuba, où la chimiothérapie sous observation directe et une organisation efficace du traitement permettent d'obtenir des taux élevés de succès thérapeutique, le taux de nouveaux cas frottis positifs a régressé de 10 % par an sur une période de 26 ans (*6*). Au Pérou, le nombre de cas de tuberculose a chuté d'environ 8 % par an (*5*). En 7 ans, une baisse annuelle de 8 à 10 % devrait diviser par deux le nombre de cas. Ainsi, en l'absence d'épidémie de VIH, il est possible de réduire notablement l'incidence de la tuberculose dans les pays en développement.

Lutte antituberculeuse dans le contexte du VIH/sida

L'épidémie de VIH compromet le succès de la lutte contre la tuberculose. Dans le contexte du VIH/sida, la charge de morbidité et la mortalité dues à la tuberculose, la prévalence de cette maladie et éventuellement le rythme d'infection peuvent encore être maîtrisés par un programme de lutte antituberculeuse efficace. Cependant, cela ne peut se faire que par des efforts grandement accrus et avec une très faible marge d'erreur.

En raison du risque majoré de réactivation chez les personnes déjà infectées par des bacilles tuberculeux et du risque de dissémination rapide et étendue de la tuberculose dans les populations infectées par le VIH, l'incidence de cette maladie va inévitablement augmenter dans la plupart des régions du monde où le taux d'infection par le VIH de la population adulte atteint 5 % et plus. Néanmoins, un programme de lutte antituberculeuse efficace peut tempérer l'impact de cette augmentation et également prévenir l'émergence associée de tuberculoses multirésistantes. Non seulement l'incidence de la tuberculose s'accroît avec les cas qui se déclarent chez des personnes infectées de nombreuses années auparavant, mais chaque malade tuberculeux pris individuellement est susceptible de provoquer un nombre accru de cas secondaires en raison de l'immunodépression des contacts proches. La tuberculose s'est développée de manière explosive dans des régions du monde où le VIH/sida est endémique ; cette explosion a été notablement moindre dans les zones desservies par des services de lutte antituberculeuse efficaces (*27*).

L'expérience acquise en République-Unie de Tanzanie est quelque peu encourageante à cet égard. Bien que ce pays soit confronté à une importante épidémie de VIH/sida, les enquêtes systématiques portant sur le risque annuel d'infection réalisées sur les 15 dernières années ont mis en évidence des taux d'infection tuberculeuse durablement stables et même légèrement en baisse (de 2 % par an) (*28*). Cela laisse à penser qu'un programme de lutte antituberculeuse efficace est en mesure, par un diagnostic rapide et un traitement efficient, de limiter le nombre d'infections et de cas secondaires.

En théorie, le traitement préventif des personnes infectées par le VIH et présentant également une infection tuberculeuse pourrait considérablement réduire l'impact du VIH/sida sur l'épidémiologie de la tuberculose. Toutefois, comme dans les pays en développement la plupart des personnes infectées par le VIH ne connaissent pas leur statut infectieux et en raison des difficultés logistiques que comporte l'administration d'un traitement à un grand nombre d'individus asymptomatiques (voir « Quel est le rôle du traitement de l'infection tuberculeuse latente dans un programme de lutte antituberculeuse ? », page ...), le traitement de l'infection tuberculeuse latente ne peut guère s'appliquer qu'au niveau individuel et non sous forme d'intervention de santé publique.

La ville de New York a démontré qu'il est possible de maîtriser une flambée de tuberculose même dans le contexte du VIH/sida et même dans une zone où la multirésistance est devenue courante (*4*). Cette maîtrise avait été obtenue en garantissant un diagnostic rapide, un travail de laboratoire de haute qualité, des schémas thérapeutiques standardisés, une observation directe du traitement en tant que norme de soins et une notification rigoureuse des éléments concernant la cohorte, tout en restant responsable de chaque cas diagnostiqué. En outre, la transmission de la tuberculose dans les hôpitaux a été limitée (voir « Quelle est l'ampleur de la transmission nosocomiale de la tuberculose et comment peut-elle être prévenue ? », page ...). Néanmoins, la prévalence de l'infection à VIH dans la population adulte de la ville de New York ne dépassait probablement pas 3 %, à la différence de certains pays d'Afrique où ce chiffre excède 30 %.

Conclusions

La maîtrise est un objectif plus modeste que l'élimination ou l'éradication. L'élimination est définie arbitrairement comme une situation où le nombre de cas ne dépasse pas un par million d'habitants et par an ou comme une prévalence de l'infection tuberculeuse inférieure à 1 % dans la population générale (*29*). Cette situation pourrait être obtenue dans certains pays développés dans les 20 à 50 ans qui viennent, même sans avancée technologique supplémentaire. Cependant, les migrations et la présence de taux élevés de tuberculose dans certains pays peuvent empêcher d'atteindre cette étape si des efforts concertés ne sont pas consentis pour endiguer cette maladie dans tous les pays. L'éradication, qui ne peut s'appliquer qu'à un petit nombre d'entités pathologiques, se définit comme l'obtention d'une situation où il n'apparaît plus nulle part aucun cas supplémentaire de la maladie et où les mesures de lutte contre cette maladie sont devenues inutiles. L'éradication de la tuberculose n'est actuellement pas considérée comme à la portée de nos efforts.

Ainsi, la réponse à la question « Peut-on endiguer la tuberculose ? » est « oui », sous réserve que l'on applique certains principes scientifiques, que l'on assure une prise en charge efficace sur le plan clinique et de la santé publique et que des efforts coordonnés soient engagés à l'intérieur comme à l'extérieur du secteur de la santé. La bataille de la tuberculose peut être gagnée.

Références

1. McKeown T. *The Role of Medicine*. Princeton, Princeton University Press, 1979.
2. Frieden TR. Tuberculosis control and social change. *American Journal of Public Health*, 1994, 84:1721–1723.
3. Styblo K, Bumgarner JR. Tuberculosis can be controlled with existing technologies: evidence. In: *Progress report 1991*. The Hague, Tuberculosis Surveillance Research Unit:60–72.
4. Frieden TR et al. Tuberculosis in New York City – turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229–233.
5. Suarez P et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 184:473–478.
6. Marrero A et al. Towards elimination of tuberculosis in a low-income country: the experience of Cuba, 1962–97. *Thorax*, 2000, 55:39–45.
7. Tuberculosis in a rural population in South India: a five-year epidemiological study. *Bulletin of the World Health Organization*, 1975, 50:90–106.
8. Datta M et al. Critical assessment of smear-positive pulmonary tuberculosis patients after chemotherapy under the district tuberculosis programme. *Tubercle and Lung Disease*, 1993, 74:180–186.
9. *Global tuberculosis control*. WHO Report 2001. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).
10. Dye C et al. Evaluating the impact of tuberculosis control: number of deaths prevented by short-course chemotherapy in China. *International Journal of Epidemiology*, 2000, 29:558–564.
11. Trends in the prevalence and incidence of tuberculosis in South India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:142–157.
12. Khatri GR, Frieden TR. The status and prospects of tuberculosis control in India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:193–200.
13. Styblo K et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:819–874.
14. Frieden TR et al. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:521–526.

15. Fujiwara PI et al. A continuing survey of drug-resistant tuberculosis, New York City, April 1994. *Archives of Internal Medicine*, 1997, 157:531–536.
16. Zhang LX, Tu DH, Enarson DA. The impact of directly-observed treatment on the epidemiology of tuberculosis in Beijing. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:904–910.
17. Styblo K. Overview and epidemiologic assessment of the current global tuberculosis situation with an emphasis on control in developing countries. *Reviews of Infectious Diseases*, 1989, 11:S339–S346.
18. Neuenschwander BE et al. Trends in the prevalence of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in Korea from 1965 to 1995: an analysis of seven surveys by mixture models. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:719–729.
19. Heldal E et al. Pulmonary tuberculosis in Norwegian patients. The role of reactivation, reinfection and primary infection assessed by previous mass screening data and restriction fragment length polymorphism analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:300–307.
20. *Tuberculosis information summary – 1999*. New York, New York City Department of Health, 2000.
21. Jasmer RM et al. A molecular epidemiologic analysis of tuberculosis trends in San Francisco, 1991–1997. *Annals of Internal Medicine*, 1999, 130:971–978.
22. Frieden TR et al. The molecular epidemiology of tuberculosis in New York City: the importance of nosocomial transmission and laboratory error. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:407–413.
23. Diaz R et al.Molecular epidemiology of tuberculosis in Cuba outside of Havana, July 1994-June 1995: utility of spoligotyping versus IS6110 restriction fragment length polymorphism. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:743–750.
24. Yang ZH et al. DNA fingerprinting and phenotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and HIV-seronegative patients in Tanzania. *Journal of Clinical Microbiology*, 1995, 33:1064–1069.
25. García-García M et al. The role of core groups in transmitting *Mycobacterium tuberculosis* in a high prevalence community in Southern Mexico. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:12–17.
26. Wilkinson D et al. Molecular epidemiology and transmission dynamics of *Mycobacterium tuberculosis* in rural Africa. *Tropical Medicine and International Health*, 1997, 2:747–753.
27. Cantwell MF, Binkin NJ. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: a regional assessment of the impact of the human immunodeficiency virus and national tuberculosis control program quality. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:220–226.
28. Tuberculosis control in the era of the HIV epidemic: risk of tuberculosis infection in Tanzania, 1983–1998. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:103–112.
29. Styblo K. Eradication of tuberculosis in developed countries in the HIV era. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1989, 64:58–64.

70. Un dépistage et un traitement efficaces peuvent-ils prévenir et contrer la pharmacorésistance dans une collectivité ?

M. Raviglione[1]

Sur la période 1994-1997, l'OMS a enquêté sur la prévalence de la tuberculose multirésistante (TB-MR) dans 35 pays. On a constaté que cette prévalence était liée à la qualité des programmes de lutte antituberculeuse (*1*). Les pays ont été classés comme disposant d'une lutte antituberculeuse « meilleure » ou « médiocre », une lutte meilleure étant définie comme une couverture totale par la stratégie DOTS ou la couverture par cette stratégie d'au moins un tiers du territoire national, ou encore comme un taux de notification inférieur à 10 pour 100 000 habitants. Tout pays n'ayant pas adopté la stratégie DOTS ou dont la couverture par cette stratégie atteint moins d'un tiers du territoire est défini comme ayant une lutte antituberculeuse médiocre. L'analyse a révélé que les pays disposant d'une lutte médiocre présentaient une prévalence combinée de la TB-MR supérieure à celle des pays bénéficiant d'une meilleure lutte antituberculeuse (3,9 % contre 1,6 % ; p <0,05). La prévalence de la TB-MR dans les pays disposant d'une meilleure lutte antituberculeuse était également plus faible chez les cas déjà traités (7,7 % contre 17 %), alors qu'elle était similaire à celle observée dans les pays luttant peu efficacement contre la tuberculose chez les nouveaux cas de TB.

Dans le cadre d'une deuxième évaluation, on a étudié la relation entre les performances des programmes et la prévalence d'une pharmacorésistance dans les pays disposant de données fiables à la fois sur la résistance aux antituberculeux et sur l'issue des traitements (*2*). Une relation inversement proportionnelle a été établie entre le taux de succès thérapeutique, en tant que meilleure expression de la performance des programmes de lutte antituberculeuse, et la prévalence de la TB-MR. En effet, les pays qui obtenaient un taux élevé de succès thérapeutique présentaient une faible prévalence de la TB-MR primaire et la relation était statistiquement significative (r^2 = 0,5, p = 0,003). Dans certains pays où le taux de succès thérapeutique était élevé au moment de l'étude, comme le Pérou et le Viet Nam, la prévalence de la TB-MR était encore modérément forte (2-3 %). Cette situation était probablement due à la persistance, après la mise en place de la stratégie DOTS, de TB-MR générées par les programmes précédents moins puissants.

Ces observations laissent supposer qu'une lutte antituberculeuse bien menée, comme celle pratiquée par des programmes DOTS efficaces, limite au minimum l'émergence de TB-MR là où cette forme de tuberculose n'existe pas encore. Des pays africains comme le Bénin, le Botswana et le Kenya, qui ont commencé à utiliser la rifampicine dans leurs schémas thérapeutiques standardisés de courte durée au moment de la mise en place des bonnes pratiques de lutte contre la tuberculose (1983, 1986 et 1993, respectivement) et ont obtenu des taux de guérison élevés, ont réussi à minimiser l'émergence et la propagation des TB-MR. De même, certains pays d'Amérique latine, comme le Chili, Cuba et l'Uruguay, disposant traditionnellement d'excellents programmes qui guérissent la plupart des malades, présentent à ce jour de très faibles niveaux de TB-MR. Par ailleurs, des pays comme la Côte d'Ivoire, l'Estonie, la Fédération de Russie, la Lettonie, la République dominicaine et la Thaïlande, qui utilisaient la rifampicine avant le renforcement de leurs programmes, subissent une plus forte prévalence de la TB-MR. Une lutte antituberculeuse efficace joue donc un rôle préventif contre la TB-MR. La situation peut toutefois être différente dans des pays où cette forme de tuberculose est déjà courante.

Certains pensent que l'adoption des schémas thérapeutiques standard préconisés par l'OMS et l'UICTMR pour un usage national n'entraînera qu'un faible déclin de la prévalence des TB-MR. En fait, de nombreux malades guériront même s'ils sont infectés par des souches multirésistantes : un certain nombre d'entre eux (25 à 30 %) présenteront une guérison spontanée dans le cadre de l'évolution naturelle de la maladie, tandis que d'autres mourront rapidement et s'arrêteront donc de contaminer d'autres personnes. Des données en provenance des Etats-Unis d'Amérique (*3*) laissent à penser qu'un traitement spécialisé et individualisé peut guérir une proportion relativement importante des malades atteints de TB-MR primaire, ce qui les élimine du réservoir infectieux. Cependant, la durée de la période d'infectiosité avant la conversion des frottis ou le décès est également longue. Par conséquent, l'hypothèse selon laquelle un grand nombre des personnes atteintes d'une TB-MR guérissent ou meurent rapidement (et donc cessent de propager l'infection) n'est pas confirmée. Aux Etats-Unis, où ces évaluations ont été réalisées, les schémas individualisés coûteux et la chirurgie sont plus facilement disponibles que dans la plupart des autres pays. Cependant, dans les pays en

[1] Coordinateur, Tuberculose : stratégie et opérations, Département Halte à la tuberculose, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

développement utilisant un traitement standard de courte durée dans le cadre du DOTS, un nombre beaucoup plus important d'individus sont touchés. Il apparaît que la plupart des cas résistants à l'isoniazide et à la streptomycine seuls peuvent être guéris par des schémas thérapeutiques standard de première intention dans le cadre d'un programme. Le taux d'échec rapporté après 6 mois de traitement de cas de tuberculose résistants à l'isoniazide était de 1 % seulement, avec un taux de rechute de 11 % (*4*). De même, on a observé des taux d'échec très faibles, soit 0 à 2 %, dans le cadre d'essais cliniques testant des schémas thérapeutiques d'une durée de 6 mois au moins sur des sujets porteurs de souches résistantes à l'isoniazide ou à la streptomycine (*5*).

Des données récentes rapportées à l'OMS par des programmes nationaux de lutte antituberculeuse comme étant distinctes de celles des essais contrôlés montrent que, chez les malades porteurs de souches résistantes à un seul antituberculeux (ne pouvant être la rifampicine) traités par des schémas thérapeutiques de courte durée, les taux de guérison ne sont pas notablement plus faibles que chez les malades porteurs de souches totalement sensibles. Au Pérou, 90 % (1029/1145) des individus porteurs de souches sensibles et 87 % (105/121) de ceux présentant une résistance à un seul antituberculeux ont été guéris par des antituberculeux de première intention (p = 0,27). En République de Corée, ces chiffres étaient respectivement de 85 % (1668/1968) et de 80 % (104/129, p = 0,11). Ces données laissent à penser que les schémas thérapeutiques standard de courte durée peuvent guérir la plupart des cas présentant une monorésistance. Cependant, les taux de succès thérapeutique pour les cas résistants à la rifampicine et ceux de TB-MR sont inévitablement plus faibles. Au Pérou et en République de Corée, des taux de succès de 58 % et 56 % ont été attestés pour les cas de TB-MR, ce qui est notablement moins que pour les cas sensibles (p <0,001 pour les deux pays).

Dans une étude multicentrique concernant six régions (République dominicaine, région administrative spéciale de Hong Kong, Italie, Pérou, République de Corée et oblast d'Ivanovo dans la Fédération de Russie), le taux de succès thérapeutique moyen était de 52 % parmi les nouveaux cas de TB-MR, pour un taux d'échec moyen de 21 %. Le taux de mortalité se situait généralement au-dessous de 10 % (*6*). Ainsi, malgré le taux d'échec très élevé, une certaine réponse aux antituberculeux standard de première intention est effectivement possible. Il reste à savoir si l'obtention d'un taux de succès thérapeutique d'environ 50 % parmi les nouveaux cas de TB-MR et d'un taux de létalité relativement faible, en autorisant cependant un taux d'échec élevé, suffit pour éliminer les TB-MR.

Les tendances de la prévalence de la TB-MR à l'échelle des pays disposant de programmes DOTS efficaces pourraient fournir une réponse directe à cette question. Les données de ce type sont actuellement rares pour les pays en développement, mais les tendances disponibles pour la République de Corée sont très parlantes (*7-9*). Le nombre total estimé de cas résistants a diminué lentement de 1965 à 1980, puis plus fortement à partir de 1980-1985 et au-delà. Le nombre de cas de TB-MR a augmenté entre 1975 et 1985, mais a baissé en 1990 et 1995. La diminution du nombre total de cas résistants et du nombre de cas de TB-MR coïncide avec une augmentation rapide des taux de guérison en République de Corée, notamment entre 1980 et 1985. Ce n'est pas suffisant pour prouver que le traitement de première intention administré dans le cadre d'un programme de lutte antituberculeuse efficace peut contrer la TB-MR, mais ces données laissent supposer qu'un traitement efficace peut influer sur le déclin de cette forme de tuberculose en prévenant l'apparition de nouveaux cas de TB-MR.

Les tendances de la pharmacorésistance ont également été étudiées en Algérie (*10*). De 1965 à 1990, dans la région d'Alger, la résistance aux antituberculeux avait régressé de 15 à 5,2 % parmi les nouveaux cas et de 81,9 à 21 % parmi les cas sous retraitement. Cette baisse coïncidait avec deux changements importants de stratégie : l'introduction des schémas thérapeutiques standard à la fin des années 1960 et celle du traitement contenant de la rifampicine en 1980. Cependant, on ignore si cette baisse se serait produite si ces changements n'étaient pas intervenus, car on ne dispose pas de données sur les tendances antérieures. La tendance de la TB-MR au cours du temps a été rapportée pour les cas répondant aux critères de retraitement : aucune évolution notable en nombre ou en pourcentage (11 % et 11,5 % respectivement) n'a été enregistrée entre les périodes 1980-1985 et 1986-1990.

Dans leur ensemble, les expériences acquises en Algérie et en République de Corée laissent à penser qu'il serait possible de réduire la TB-MR, mais non de l'éliminer, en utilisant des schémas thérapeutiques composés d'antituberculeux de première intention correctement administrés. Une étude récente menée à Bobo-Dioulasso, au Burkina Faso, montre que l'introduction d'une chimiothérapie de courte durée et de stratégies d'amélioration de la supervision et de l'observation du traitement en 1989 s'est traduite par une baisse de prévalence de la résistance aux antituberculeux, et notamment à la rifampicine, lors de l'enquête de

1992-1994, par comparaison avec les enquêtes antérieures de 1978 et 1986. Malheureusement, il n'y a pas de données de tendance disponibles pour la TB-MR (*11*).

Les éléments réunis dans le cadre de l'expérience de la ville de New York suggèrent que la TB-MR pourrait être rapidement endiguée (*12*). Entre 1991-1992 et 1994, suite à la mise en oeuvre de mesures de lutte antituberculeuse efficaces, le nombre de cas de TB-MR a chuté de près de moitié (baisse de 44 %) ; entre 1992 et 1997, ce nombre a diminué de plus de 85 %. Parmi les mesures de lutte antituberculeuse figuraient l'observation directe du traitement, qui garantit un taux élevé d'achèvement du traitement, des interventions de lutte contre l'infection dans des établissements collectifs comme des hôpitaux, des prisons et des abris pour les personnes sans domicile fixe, ainsi que l'adoption de schémas thérapeutiques appropriés à l'intention des cas porteurs de souches sensibles et de souches multirésistantes (traités par des antituberculeux de seconde intention pour obtenir des taux de succès élevés).

L'expérience de la ville de New York peut se résumer comme suit. Un traitement bien organisé par des antituberculeux de première intention a permis d'augmenter le taux de guérison parmi les cas non multirésistants, a « fermé le robinet » et interrompu la génération de TB-MR acquises. Cela a freiné la propagation des souches de TB-MR et contribué au déclin des TB-MR primaires. En outre, les cas de TB-MR existants ont été guéris par des antituberculeux de deuxième intention (« vidange du réservoir »). Cette action, combinée à une lutte efficace contre l'infection dans les hôpitaux, a considérablement réduit la propagation de la TB-MR.

A l'évidence, il ne serait pas possible d'obtenir un taux de guérison substantiellement supérieur à 50 % parmi les cas de TB-MR sans les agents de deuxième intention et, à moins d'obtenir des taux de guérison élevés, il est improbable que la transmission de la TB-MR s'interrompe rapidement ou soit éliminée en quelques années.

En conclusion, les informations disponibles à ce jour sur l'efficacité des schémas thérapeutiques antituberculeux de courte durée démontrent qu'il est possible de limiter au maximum l'émergence d'une pharmacorésistance par des programmes qui administrent correctement les antituberculeux aux malades et obtiennent leur guérison. Néanmoins, les schémas thérapeutiques préconisés dans le cadre de la stratégie DOTS ne peuvent contrer rapidement la TB-MR si cette forme de tuberculose est déjà devenue un problème important. Le facteur clé pour l'élimination de cette forme de tuberculose est le succès thérapeutique ; si le taux de guérison des cas sensibles et multirésistants est élevé, l'émergence de la TB-MR sera contrée. Un fort taux de guérison chez les cas sensibles garantit que ces cas ne génèrent pas de TB-MR, la TB-MR « primaire » régressant aussi en conséquence. Dans le même temps, une augmentation du taux de guérison des TB-MR existantes éliminera les sources de transmission dans la collectivité.

Références

1. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance*, 1994–1997. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/97.229).
2. Raviglione MC. DOTS and multidrug-resistant tuberculosis. In: Bastian I, Portaels F, eds. *Multidrug-resistant tuberculosis*. Dordrecht, Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 2000:115–131.
3. Telzak EE et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 1995, 33:907–911.
4. Coates ARM, Mitchison DA. The role of sensitivity tests in short-course chemotherapy. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1983, 58:110–114.
5. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 133:423–430.
6. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug resistant tuberculosis. Treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:2537–2545.
7. Hong YP et al. The seventh nationwide tuberculosis prevalence survey in Korea, 1995. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:27–36.
8. Kim SJ, Bai SH, Hong YP. Drug-resistant tuberculosis in Korea. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:302–308.
9. Espinal M et al. Rational « DOTS Plus » for the control of MDR-TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:561–563.

10. Chaulet P. Tuberculose et transition épidémiologique: le cas de l'Algérie. [Tuberculosis and epidemiological transition: the case of Algeria.] *Annales de l'Institut Pasteur*, 1993, 4:181–187.
11. Ledru S et al. Impact of short-course therapy on tuberculosis drug resistance in South-West Burkina Faso. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:429–436.
12. Frieden TR et al. Tuberculosis in New York City – turning the tide. *New England Journal of Medicin*e, 1995, 333:229–233.

71. Quels sont les indicateurs d'un programme de lutte antituberculeuse efficace ?

F. Luelmo[1] et T. Frieden[2]

Les indicateurs peuvent mesurer un processus, un résultat ou un impact. Ils mesurent les éléments essentiels nécessaires à la pratique d'activités, l'ampleur et la qualité de ces activités, ainsi que leurs résultats, et doivent se limiter aux marqueurs des principales composantes du programme. Les indicateurs épidémiologiques (d'impact) évoluant lentement et étant difficiles à mesurer, les indicateurs opérationnels de processus et de résultat sont souvent utilisés pour évaluer l'efficacité.

Indicateurs de processus

L'objectif principal d'un programme de lutte antituberculeuse est de détecter et de guérir les cas infectieux de tuberculose afin de réduire la transmission, la morbidité et la mortalité liées à cette maladie. Pour atteindre cet objectif, ce programme doit disposer de personnel formé et de fournitures, telles que des antituberculeux et des microscopes, dans son réseau d'établissements de santé généraux et de laboratoires accessibles à la population. Parmi les indicateurs de processus utiles pour suivre les aspects administratifs figurent la couverture par les activités programmatiques (comme la fraction de la population ayant accès aux stratégies préconisées de diagnostic et de traitement et la proportion des établissements de soins appliquant ces stratégies), la disponibilité de fournitures (fréquence des pénuries de stocks d'antituberculeux, par exemple), la disponibilité de personnel formé, la fréquence de la supervision, la complétude des rapports et la qualité des interventions (c'est-à-dire la qualité des examens de frottis d'expectorations, la proportion de cas de tuberculose pulmonaire confirmés par des frottis d'expectorations positifs parmi les cas de TB pulmonaire diagnostiqués, permettant d'évaluer l'utilisation de la microscopie comme outil diagnostique). La proportion de malades identifiés comme frottis positifs dans le registre de laboratoire qui sont enregistrés et traités comme indiqué dans le registre de la tuberculose constitue un autre indicateur important.

Indicateurs de résultat

Le principal indicateur de résultat d'un programme efficace est le taux de guérison – à savoir la proportion de malades guéris parmi ceux diagnostiqués et ayant fait l'objet d'une analyse de cohorte. La guérison ne pouvant être confirmée que par un examen bactériologique – dans la plupart des pays, un examen microscopique des expectorations – et la priorité étant de traiter les sources d'infection frottis positives, le taux de guérison est analysé principalement chez les nouveaux cas de TB pulmonaire à frottis positifs. Certains malades achèvent leur traitement en présentant une amélioration clinique, mais sans confirmation bactériologique de leur guérison (taux d'achèvement) ; ils doivent représenter une faible proportion des malades. Un programme qui fonctionne bien doit obtenir un taux de guérison/d'achèvement (également appelé taux de succès) de plus de 85 %, sauf dans les zones d'endémie du VIH. Dans la plupart de ces zones, 10 % au moins des malades meurent avant l'achèvement du traitement (généralement de causes autres que la tuberculose), ce qui rend le taux de guérison de 85 % pratiquement impossible à atteindre. Le taux de guérison/achèvement et le taux de dépistage sont les principaux indicateurs de résultat pour surveiller l'efficacité des programmes.

On dispose d'un certain nombre d'indicateurs complémentaires : le taux d'échec (1-2 %, résultant habituellement de schémas thérapeutiques inadaptés ou d'une pharmacorésistance), le taux de défaillance (qui doit être inférieur à 5 % dans un bon programme), le taux de transfert sans information concernant l'issue du traitement (souvent influencé par les migrations) et le taux de mortalité toutes causes confondues (mortalité souvent due à un diagnostic tardif, au VIH/sida ou à une cause autre que la tuberculose). Une analyse identique peut être pratiquée pour le groupe des cas sous retraitement et indépendamment pour les malades ayant rechuté, ceux ayant abandonné leur premier traitement et sous-retraitement, ceux dont le traitement initial a échoué et les autres cas.

Les indicateurs de résultat du traitement doivent couvrir la *totalité* de la cohorte de cas enregistrés au cours de la période, habituellement de 3 mois, et ne doivent être analysés qu'après avoir laissé à tous les malades un temps suffisant pour achever leur traitement, généralement un an. On obtient une approximation précoce du taux de guérison/achèvement avec la proportion de cas frottis positifs donnant des frottis négatifs après avoir reçu 2 à 3 mois de traitement (taux de conversion des frottis positifs). Cet indicateur reflète la capacité du programme à maintenir les malades sous traitement, à obtenir des frottis de suivi et à réduire la population bactérienne chez les malades par le biais du traitement.

[1] Consultant, Programmes de lutte antituberculeuse, Genève, Suisse.
[2] Médecin, Halte à la tuberculose, Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde.

Pour le programme, une deuxième priorité opérationnelle est de détecter les cas infectieux en vue de les placer sous traitement, principalement par microscopie de frottis d'expectorations chez les patients ambulatoires se présentant dans les établissements de soins généraux. Les principaux indicateurs sont le nombre de cas infectieux détectés en pourcentage du nombre de cas incidents attendu (taux de dépistage), le pourcentage de patients ambulatoires suspects soumis à un examen de frottis d'expectorations et le pourcentage de ces patients frottis positifs. L'incidence de la tuberculose ne peut être estimée que grossièrement au niveau national (sur la base d'études de prévalence de l'infection tuberculeuse, de la morbidité et des notifications) et au niveau de certains districts ou de certaines localités seulement. La proportion de patients ambulatoires ayant subi un examen microscopique de frottis et la tendance du nombre de nouveaux cas frottis positifs notifiés sont des indicateurs plus utiles et plus pratiques à l'échelle du district ou du centre de santé. On peut également mentionner les indicateurs supplémentaires reflétant les activités de dépistage que sont le nombre de patients examinés pour diagnostic et la proportion de contacts des cas tuberculeux examinés, diagnostiqués et placés sous traitement.

Indicateurs d'impact

L'impact épidémiologique d'un programme efficace se mesure par la réduction de la mortalité, de la morbidité et de la transmission qu'il permet d'atteindre (*1*). On peut suivre la mortalité par tuberculose à travers les tendances de la certification des décès sur plusieurs années. Cependant, ces données ne sont pas toujours disponibles ou sont souvent imprécises, de sorte que les changements ne sont observés qu'après plusieurs années. L'impact le plus évident sur la mortalité est la réduction de la mortalité chez les malades sous traitement (données provenant des établissements de soins).

La baisse de la prévalence de la tuberculose dans une collectivité peut être décelée directement par des enquêtes périodiques en population – qui sont cependant coûteuses et complexes – ou indirectement à travers la diminution de la prévalence du nombre d'individus frottis positifs se présentant dans les établissements de soins et la tendance à la baisse des notifications, si le dépistage est maintenu à un niveau constant. La diminution de la prévalence se traduit par une baisse de la transmission, que l'on peut mesurer par des enquêtes sur la prévalence de l'infection tuberculeuse chez l'enfant, renouvelées tous les 5 ans. Ces enquêtes de prévalence permettent d'estimer le risque annuel d'infection tuberculeuse et ses tendances.

La baisse de l'incidence est difficile à mesurer en raison de l'influence de facteurs opérationnels sur le dépistage et la notification. Lorsque le dépistage se maintient à un niveau constant, la tendance du nombre de notifications fournit une approximation de la tendance suivie par l'incidence. On s'attend à ce qu'un programme efficace entraîne au maximum une réduction annuelle de l'incidence et de la transmission d'environ 12-15 % par an (comme par exemple en Allemagne, aux Pays-Bas et dans la ville de New York). Dans les pays en développement, un chiffre de 7-10 % par an est très satisfaisant (Brésil/Rio Grande do Sul, Chili, Cuba, Pérou) (*2-6*). Le déclin de la transmission provoque une baisse plus rapide de l'incidence chez les enfants et les jeunes adultes et modifie la distribution par âge et sexe des cas. Les incidences notifiées de la tuberculose et de la méningite tuberculeuse chez les enfants de moins de 5 ans reflètent la baisse de la transmission, ainsi que l'effet protecteur de la vaccination par le BCG ; pour une couverture vaccinale constante, ces paramètres sont de bons indicateurs de l'impact du programme sur la transmission.

La prévalence de la pharmacorésistance – en particulier de la multirésistance, révélatrice d'un impact négatif de la mauvaise qualité des programmes thérapeutiques – constitue un indicateur complémentaire. Un taux important de multirésistance primaire s'oppose à l'obtention de taux de guérison élevés par une augmentation du nombre d'échecs (pharmacorésistance) et de la létalité, en plus de la hausse de la mortalité, de la prévalence et de la transmission.

Références

1. Rieder HL. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
2. *Global tuberculosis control: WHO Report 2000*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.275).
3. Frieden TR et al. Tuberculosis in New York City – turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229–233.
4. Suarez PG et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001; 184:473–478.
5. Rodriguez Cruz R. *Tuberculosis control programm*e. Cuba, World Health Organization, 1992 (document WHO/TB/93.172).

6. Cauthen GM, Pio A, ten Dam HG. *Annual risk of tuberculosis infection. Geneva*, World Health Organization, 1988 (document WHO/TB/88.154).

72. Quels sont les exemples de programmes de lutte antituberculeuse efficaces ?

M. Raviglione[1] et T. Frieden[2]

Un programme de lutte antituberculeuse efficace détecte au moins 70 % des nouveaux cas frottis positifs et traite avec succès au moins 85 % des cas détectés. Un tel programme prévient la génération et la propagation de formes pharmacorésistantes en assurant un dépistage rapide des cas et leur mise sous traitement approprié. Cependant, une définition plus stricte de ce qu'est un programme efficace devrait reposer sur la capacité finale de celui-ci à stopper la transmission de la tuberculose et, en conséquence, à réduire progressivement l'incidence de cette maladie jusqu'à ce qu'elle ne soit plus un problème majeur de santé publique. Cela peut ne pas être réalisable en guérissant 85 % des cas détectés si le dépistage est insuffisant.

Pour parvenir à ces résultats, un programme efficace fournit des recommandations, des formations et des moyens pour une bonne prise en charge des cas de tuberculose et accorde la priorité au dépistage et au traitement des sources d'infection. Un tel programme surveille à la fois le processus et son impact. Son efficacité se mesure indirectement à travers son impact sur la morbidité, la mortalité et la transmission, tandis que sa qualité peut être mesurée directement par les taux de létalité, de guérison et de couverture.

Dès 2002, près de 155 pays dans le monde avaient adopté une stratégie de lutte contre la tuberculose conforme aux recommandations de l'OMS. Néanmoins, seuls 102 d'entre eux étaient parvenus à une couverture totale de leur population, garantissant ainsi un accès potentiel à toutes les personnes vivant sur leur territoire. Seuls 15 pays avaient atteint les objectifs mondiaux début 2002. Cinquante-quatre autres pays présentaient un taux de dépistage de 50 % au moins et un taux de succès thérapeutique de 70 % au moins (*1*).

Le Pérou est probablement l'un des meilleurs exemples récents de pays disposant d'un programme de lutte antituberculeuse efficace. Après la mise en place d'une nouvelle stratégie de lutte antituberculeuse conforme aux recommandations de l'OMS, le Pérou a réalisé les objectifs de l'OMS en 1995 et maintenu ses performances depuis. Le taux de dépistage estimé dépassait 90 % en 1999. Sur l'ensemble des cas analysés en 1998, 90 % avaient été traités avec succès. Plus important : il existe maintenant des éléments prouvant une baisse des notifications de nouveaux cas de TB pulmonaire, après les 2 années d'augmentation ayant suivi immédiatement la mise en application du programme révisé en 1991. Cette baisse se situait en moyenne à 7,5 % par an au niveau national, malgré une multiplication par dix des efforts diagnostiques. Par comparaison avec les tendances antérieures, cela implique que quelque 16 % des cas attendus et 70 % des décès attendus ont été évités entre 1991 et 1999 (*2*). Ce résultat a été obtenu grâce à la décentralisation de la capacité diagnostique dans des centres de santé bien équipés à travers le pays et grâce à une prise en charge efficace des cas reposant sur l'observation directe du traitement. Les taux de défaillance ont été en conséquence réduits au minimum et plus de 90 % des cas ont été guéris.

Les services de santé péruviens ont été équipés avec les outils diagnostiques nécessaires ; le personnel de santé général a subi des formations intensives et des recyclages sur la prise en charge des cas de tuberculose ; un système d'approvisionnement efficace a assuré un approvisionnement continu en antituberculeux ; un système d'information approprié a permis de suivre les résultats du programme et de prendre des mesures correctives ; et une campagne d'information générale a apporté des connaissances et une prise de conscience à tous les niveaux de la collectivité. Ce programme a été pleinement soutenu par l'engagement du Gouvernement à combattre la tuberculose. Les régions surveillent des indicateurs standard ainsi que des indicateurs importants définis localement (par exemple le retard de diagnostic, les causes de défaillance, la proportion de patients symptomatiques parmi ceux examinés). Un système de gestion compétent a été mis en place et maintenu au cours des années aux niveaux national et régional. Voici la recette d'une lutte antituberculeuse efficace pour un pays en développement.

Des programmes réussis similaires ont été mis sur pied par d'autres pays d'Amérique latine tels que le Chili, Cuba et l'Uruguay, ainsi que par le Maroc et le Viet Nam. D'autres programmes ont obtenu des résultats remarquables en termes de taux de guérison, comme ceux du Bénin, du Cambodge, de la Chine, du Malawi, du Nicaragua et de la République-Unie de Tanzanie (*3-10*). Dans ces pays, cependant, il n'existe pas encore de preuves définitives au niveau national d'une baisse de l'incidence de la tuberculose comme conséquence des efforts de lutte contre cette maladie.

L'un des programmes efficaces menés dans un pays en développement les mieux documentés est le programme de lutte antituberculeuse de Pékin en Chine (*11*). Ce programme fait appel à l'observation directe

[1] Coordinateur, Tuberculose : stratégie et opérations, Département Halte à la tuberculose, Organisation mondiale de la Santé, Genève.
[2] Médecin, Halte à la tuberculose, Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde.

du traitement depuis 1979 et a enregistré une diminution progressive et substantielle du nombre de cas de tuberculose (réduction de 87 % de la prévalence de 1979 à 1990), de la mortalité (réduction de 80 %) et du nombre de cas chroniques. La pharmacorésistance est restée très limitée. L'un des aspects intéressants de ce programme réside dans la vérification systématique et indépendante de l'observation directe du traitement, conformément à la stratégie DOTS.

Une lutte antituberculeuse efficace se traduit par des taux de notification très faibles (en tant qu'approximations des taux d'incidence) dans de nombreux pays européens et aux Etats-Unis d'Amérique (*1*). Dans ce dernier pays, le renforcement du système de notification, la mise en place de normes de soins claires, l'application de mesures spéciales aux individus infectés par le VIH et aux immigrés récents ainsi que de mesures de lutte contre l'infection, notamment dans les établissements collectifs, ont contribué à inverser la tendance à la hausse observée entre le milieu des années 1980 et 1992 (*12*). L'un des meilleurs exemples de programme de lutte antituberculeuse efficace aux Etats-Unis est le programme de la ville de New York. Dans cette ville, le nombre de cas de tuberculose avait monté en flèche dans les années 1980 jusqu'en 1992, puis avait commencé à baisser avec la mise en oeuvre du programme révisé. L'expérience acquise par la ville de New York montre qu'il est possible de faire régresser rapidement la tuberculose multirésistante, même dans le contexte d'une épidémie de VIH/sida. En l'espace de 6 ans, ce programme a permis de réduire le nombre de cas de tuberculose multirésistante de 80 % et le nombre de cas de tuberculose nés aux Etats-Unis de plus de 60 %. Parmi les mesures de lutte contre la tuberculose figurent l'administration de schémas thérapeutiques de courte durée appropriés et l'observation directe du traitement, qui permettent d'obtenir des taux d'achèvement élevés, des interventions de lutte contre l'infection dans les établissements collectifs, tels que les hôpitaux, les abris pour personnes sans domicile fixe et les établissements pénitentiaires, ainsi que l'adoption de schémas thérapeutiques adaptés pour les cas porteurs de souches sensibles et multirésistantes (*13*).

Dans l'idéal, un programme de lutte antituberculeuse ne doit pas seulement satisfaire les objectifs en matière de dépistage et de guérison, mais aussi dispenser des services adaptés aux besoins des patients, pour que ceux-ci se sentent respectés et valorisés, d'où une plus grande probabilité d'atteindre des taux de dépistage et de guérison élevés. En outre, un programme idéal exige une grande responsabilité de la part des agents de santé, ainsi que leur implication et leur participation dans le perfectionnement de ce programme. Un tel programme permet aussi de garantir une analyse continue et exacte des données en vue d'une évaluation objective et de l'amélioration progressive des résultats, ce qui crée une boule de rétroaction positive auto-entretenue. Enfin, un programme optimal fait un usage efficient des ressources, génère et enregistre des économies de coûts et exploite les ressources humaines et financières disponibles pour assurer sa pérennité.

Références

1. *Global tuberculosis control. WHO Report 2003*. Geneva, World Health Organization (document WHO/CDS/TB/2003.316).
2. Suarez PG et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001; 184:473–478.
3. Gninafon M. The antituberculosis programme of Benin. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1990, 66:57–58.
4. Perez-Stable EJ, Pedraza RO. Tuberculosis in Cuba. *American Review of Respiratory Disease*, 1984, 130:520–523.
5. Arguello L. Results of the tuberculosis control programme in Nicaragua in 1984–1989. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1990, 66:51–52.
6. Nyangulu DS, Nkhoma WN, Salaniponi FM. Factors contributing to a successful tuberculosis control programme in Malawi. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1990, 66:45–46.
7. Chum HJ. The Tanzania National Tuberculosis/Leprosy Programme in the face of HIV infection. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1990, 66:53–55.
8. Norval PY et al. DOTS in Cambodia. Directly observed treatment with short-course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:44–51.
9. Dye C et al. Evaluating the impact of tuberculosis control: number of deaths prevented by short-course chemotherapy in China. *International Journal of Epidemiology*, 2000, 29:558–564.

10. Results of directly observed short-course chemotherapy in 112,842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis. *Lancet*, 1996, 347:358–362.
11. Zhang LX, Tu DH, Enarson DA. The impact of directly-observed treatment on the epidemiology of tuberculosis in Beijing. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:904–910.
12. Tuberculosis morbidity – United States, 1997. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1998, 47:253–257.
13. Frieden TR et al. Tuberculosis in New York City – turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229–233.

73. Quel est l'ordre des priorités pour un programme de lutte antituberculeuse et quelles activités doit-il entreprendre ?

F. Luelmo[1] et T. Frieden[2]

Pour un programme de lutte antituberculeuse, l'ordre des priorités est défini en fonction des objectifs de ce programme, de l'efficacité des interventions et des ressources disponibles. La priorité première est d'identifier les malades tuberculeux se présentant pour recevoir des soins dans les établissements de santé, de les guérir et d'attester leur guérison. Un taux de guérison de 85 % chez les nouveaux cas frottis positifs est un objectif raisonnable. Une fois cet objectif atteint, il est possible d'étendre la couverture du programme pour détecter un plus grand nombre de cas et pour pratiquer cette détection plus précocement. Les premières priorités programmatiques sont de briser la chaîne de transmission et de réduire la mortalité. Cela est réalisable par un diagnostic exact et rapide, par la délivrance gratuite d'antituberculeux, par la prise régulière des médicaments et par la surveillance systématique des cohortes successives de malades atteints d'une tuberculose pulmonaire à frottis positifs. Pour ce faire, le programme de lutte antituberculeuse doit assurer :

- l'organisation du traitement ambulatoire des malades tuberculeux (toutes formes de tuberculose, nouveaux traitements et retraitements), y compris les recommandations, la formation, l'approvisionnement, l'enregistrement, l'examen de frottis d'expectorations, la surveillance et la supervision. Cette organisation inclut l'observation directe du traitement, déléguée à des agents de santé périphériques ou à des volontaires communautaires convenant au malade ;

- l'organisation du diagnostic, et notamment le réseau de laboratoires, la publication de recommandations, la formation, le contrôle de la qualité, l'enregistrement, la surveillance et la supervision ;

- la mise en oeuvre du dépistage dans les établissements de soins ambulatoires, y compris la formation et la surveillance. Cette opération couvre aussi l'information de la collectivité concernant la gratuité de l'accès au diagnostic et au traitement curatif de la tuberculose et la nécessité d'une évaluation diagnostique rapide pour les personnes présentant une toux prolongée.

Parmi les priorités de second plan à intégrer graduellement une fois que le dispositif de base donne des résultats satisfaisants figurent :

- l'amélioration de la qualité des antituberculeux ;

- l'extension du dépistage et du traitement aux établissements non gouvernementaux et aux cabinets privés ;

- le développement du réseau de laboratoires pour pratiquer les cultures d'expectorations et la mise au point de tests de sensibilité par le laboratoire national. L'utilisation des cultures d'expectorations pour le diagnostic des patients frottis négatifs suspects de tuberculose ;

- l'élaboration et la mise en application de recommandations concernant le diagnostic et le traitement des enfants et des cas extrapulmonaires, des cas de comorbidité tuberculose/VIH, de la tuberculose dans les prisons, des migrants et d'autres groupes spéciaux ;

- la surveillance de la notification des cas, de la pharmacorésistance, de la comorbidité tuberculose/VIH, de la méningite chez l'enfant, de la prévalence de l'infection tuberculeuse et de la mortalité (si l'on dispose d'un registre des décès) ;

- la recherche opérationnelle, l'accent étant mis sur l'épidémiologie descriptive ; les facteurs de risque pour le retard de diagnostic, la défaillance, l'échec thérapeutique et le décès ; la surveillance du rapport coût/efficacité des interventions et la rationalisation des soins (hospitalisation, chirurgie,

[1] Consultant, Programmes de lutte antituberculeuse, Genève, Suisse.
[2] Médecin, Halte à la tuberculose, Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde.

système d'aiguillage, soins spécialisés, intégration à d'autres activités de lutte contre la maladie dans le cadre des soins de santé généraux).

Selon les moyens disponibles et le contexte épidémiologique, on peut aussi entreprendre les activités suivantes :

- examen étendu aux contacts et à des groupes à haut risque en vue de leur diagnostic et de leur traitement préventif éventuel (par exemple les personnes vivant dans des établissements collectifs, les groupes présentant une forte prévalence de la tuberculose, les personnes infectées par le VIH et celles ayant reçu dans le passé un traitement incomplet contre la tuberculose) ;

- l'élargissement de l'ensemble de prestations sanitaires contre la tuberculose aux cas pharmacorésistants. Cette activité est beaucoup plus prioritaire dans les zones où l'on rencontre des taux élevés de multirésistance initiale et d'importantes populations de personnes immunodéprimées, notamment lorsque celles-ci sont réunies dans des établissements collectifs (salles d'hôpitaux pour malades du sida, prisons ou mines, par exemple).

Le personnel et autres ressources des programmes de lutte antituberculeuse et des systèmes de prestations de santé ne doivent pas être employés à des activités peu rentables et de faible intérêt pour la collectivité.

Quelques exemples d'interventions inutiles, inadaptées ou préjudiciables

Dépistage

- La détection « active » des cas dans la population générale par radiographie de masse sur microfilm (voir « Quel est le rôle du dépistage par examens radiologiques périodiques de masse dans la lutte contre la tuberculose ? », page ...).

- Le dépistage par test tuberculinique, radiographie ou bactériologie des populations à faible risque telles que les étudiants, les enseignants, les employés de la restauration, etc.

- La promotion active de services non disponibles dans la communauté : par exemple la promotion du traitement antituberculeux lorsque l'approvisionnement en antituberculeux est insuffisant ou irrégulier ou lorsque les services thérapeutiques sont mal organisés et donnent de faibles taux de guérison.

- L'utilisation d'unités mobiles spécialement dédiées à la tuberculose et isolées des établissements de soins permanents ou du personnel capable de fournir un traitement régulier jusqu'à la guérison.

- La mise en place de centres de diagnostic de la tuberculose isolés des établissements de soins généraux – la plupart des personnes présentant des symptômes s'adressent à des établissements généraux sans savoir qu'elles ont la tuberculose.

- L'établissement d'un diagnostic sur la base d'éléments cliniques ou d'une radiographie seulement. En raison de la faible spécificité de ces éléments diagnostiques, de nombreux patients exempts de tuberculose ou avec des lésions guéries seront mis inutilement sous traitement, avec le risque d'un effet préjudiciable et d'un gaspillage des ressources.

- La demande de frottis d'expectorations pour plusieurs jours successifs, d'où la nécessité de visites multiples par le malade (il est possible de recueillir 3 frottis en 2 visites : sur-le-champ – tôt le matin – sur-le-champ).

- Le recours à un diagnostic centralisé ou à des établissements spécialisés pour la confirmation du diagnostic (dispensaires consacrés à la tuberculose). La plupart des patients présentant des symptômes respiratoires commencent par consulter les services ambulatoires des hôpitaux généraux, des centres de santé primaires et des médecins privés.

- L'utilisation d'une technologie inutilement complexe, par exemple le recours à l'amplification génique (PCR) dans le cadre des programmes de lutte antituberculeuse.

Traitement

- Un traitement centralisé s'effectuant exclusivement dans des établissements spécialisés. Bien qu'elles disposent habituellement de connaissances plus étendues sur la tuberculose et ses complications cliniques et de moyens diagnostiques plus importants, les installations centralisées perdent une forte proportion de leurs patients en raison des grandes distances qui séparent ceux-ci de leur domicile. Sauf dans certains contextes urbains, on ne doit orienter vers ces établissements que les cas difficiles à diagnostiquer et les complications à prendre en charge, et les patients doivent être réorientés ou transférés aussitôt que possible vers un point de traitement facilement accessible.

- Demander au patient d'acheter les antituberculeux manquants en cas d'irrégularité de l'approvisionnement en médicaments. Une telle attitude conduit à la monothérapie et la pharmacorésistance, à la perte de confiance dans le service délivré et à l'abandon du traitement.

- La prolongation du traitement. Très peu de malades bénéficient d'une prolongation de leur traitement et il n'y a pas de justification à appliquer à tous un traitement prolongé. Il n'est pas prouvé qu'un traitement plus long de la méningite tuberculeuse ou d'autres formes de tuberculose apporte un bénéfice supplémentaire.

- L'adjonction de vitamines, de compléments nutritionnels, de minéraux ou d'autres médicaments coûteux, à moins que le patient présente une déficience spécifique. L'état nutritionnel du malade s'améliore avec la baisse de la charge bactérienne. La nutrition est un important facteur de risque pour la détérioration de l'infection tuberculeuse en tuberculose maladie, mais n'a pas d'impact sur la guérison lorsqu'on utilise des schémas thérapeutiques de courte durée, hautement efficaces. Les aliments (tant pour le malade que pour sa famille) peuvent cependant être une incitation très efficace à mieux observer le traitement.

- Un suivi radiographique mensuel.

- L'utilisation de masques chirurgicaux par le personnel soignant. Ces masques sont sans utilité pour prévenir l'inhalation de bacilles tuberculeux. Ils font obstacle entre le personnel et les patients et donnent aux soignants une fausse impression de sécurité.

Surveillance (y compris la recherche)

- Suivre un très grand nombre d'indicateurs, comme par exemple le nombre de malades sous traitement à tout instant. Les indicateurs standard (qualité du diagnostic, taux de conversion, taux de guérison, estimation du taux de dépistage annuel) sont révélateurs, et l'information qu'ils apportent ne doit pas être diluée par des éléments moins importants.

- Des rapports mensuels exhaustifs. Des rapports trimestriels suffisent généralement pour une surveillance rapide et efficace.

- L'intégration de la collecte de données sur la tuberculose (rapports trimestriels) dans le système général d'information sur la santé. Par ailleurs, les informations contenues dans les rapports trimestriels doivent être diffusées auprès d'une audience aussi large que possible – par le biais du système général d'information sur la santé ou autre.

- L'utilisation de moyens trop onéreux dans les projets pilotes ou en recherche opérationnelle, ce qui rend l'intervention testée inapplicable ou impossible à élargir durablement à l'ensemble du pays.

74. Quel est l'impact du VIH/sida sur l'épidémiologie de la tuberculose dans une collectivité ?

A. Harries[1]

L'infection à VIH réduit l'immunité à médiation cellulaire et constitue un puissant facteur de risque pour le développement d'une tuberculose (*1,2*). L'impact du VIH/sida sur l'épidémiologie de la tuberculose dépend de l'ampleur du recouvrement entre la population infectée par le VIH avec celle infectée par *Mycobacterium tuberculosis* ou à risque de l'être. Actuellement, environ 70 % des individus co-infectés par le VIH et *M. tuberculosis* vivent en Afrique subsaharienne (*3*).

Le risque annuel de contracter une tuberculose active pour une personne co-infectée se situe entre 5 et 15 %, selon son degré d'immunodépression (*1*). Il existe également des preuves solides que l'infection à VIH favorise une évolution rapide de l'exposition à *M. tuberculosis* à la tuberculose active, en passant par l'infection tuberculeuse. Chez des patients sévèrement immunodéprimés, hospitalisés avec des complications du sida et exposés à des malades tuberculeux infectieux, l'intervalle médian entre l'exposition et l'apparition de la tuberculose maladie était de 12 semaines (*4*).

Impact du VIH

C'est en Afrique subsaharienne que le VIH exerce le plus grand impact sur la tuberculose, même si, dans certaines parties de l'Inde, du Myanmar et de la Thaïlande, l'association entre ces deux infections prend une place grandissante. L'impact du VIH se traduit de multiples façons, décrites ci-après.

Nombre de cas de tuberculose

Au cours des 10 à 15 ans passés, le nombre de cas de tuberculose a augmenté de 300 à 400 % dans les pays de forte prévalence du VIH en Afrique, en raison principalement de l'accroissement par le VIH du risque de réactivation de la tuberculose chez les personnes présentant une infection latente par *M. tuberculosis* (*5*). En parallèle avec l'augmentation du nombre global de cas, on a relevé un accroissement disproportionné du nombre de cas de TB pulmonaire à frottis négatifs et de TB extrapulmonaire (*1*).

Cette multiplication des cas de tuberculose fait peser une charge considérable sur les efforts de lutte contre cette maladie : elle accroît les besoins en personnel, et notamment en responsables des programmes de lutte et en personnel de laboratoire, ainsi que les besoins en moyens analytiques, en médicaments, en récipients pour les expectorations et en papeterie. Dans les endroits où les malades sont hospitalisés pendant la phase initiale du traitement, elle entraîne un surpeuplement des salles d'hôpitaux, ce qui s'oppose systématiquement à une bonne prise en charge infirmière et augmente le risque d'infection nosocomiale.

Points chauds de la transmission de la tuberculose

Des points chauds de la transmission de la tuberculose, alimentés par l'infection à VIH concurrente, peuvent apparaître dans des endroits surpeuplés tels que les prisons, les camps de réfugiés, les mines, les établissements de soins et les pensionnats. Dans de telles situations, la détection active des cas peut être parfois nécessaire pour freiner la transmission de la tuberculose.

Augmentation de la létalité

Les personnes tuberculeuses positives pour le VIH subissent des pathologies liées au VIH pendant le traitement antituberculeux. Les réactions secondaires aux antituberculeux, en particulier les réactions cutanées induites par le thioacétazone, sont plus fréquentes chez elles et entraînent parfois l'interruption du traitement ou le décès du malade (*6*). Il n'est pas surprenant que les malades infectés par le VIH présentent une mortalité nettement plus élevée avant et après le traitement antituberculeux que les malades séronégatifs pour le VIH. En Afrique subsaharienne, environ 30 % des individus atteints d'une tuberculose à frottis positifs et infectés par le VIH meurent dans les 12 mois suivant le début du traitement antituberculeux, et approximativement 25 % de ceux qui ont achevé ce traitement mourront dans les 12 mois ultérieurs (*1*).

Les taux de mortalité élevés observés chez les malades tuberculeux frottis positifs et infectés par le VIH impliquent que le traitement antituberculeux est moins efficace en termes d'années de vie épargnées que chez les malades séronégatifs pour le VIH (chiffre calculé antérieurement). Au cours de l'ère précédant le VIH/sida, la tuberculose pulmonaire à frottis négatifs était une maladie dont l'issue thérapeutique était bonne. D'après les éléments qui s'accumulent lentement en Afrique subsaharienne, il semblerait que le pronostic des individus atteints d'une tuberculose pulmonaire à frottis négatifs et infectés par le VIH soit pire que celui des personnes ayant uniquement une tuberculose pulmonaire à frottis positifs (*7*).

Récurrence de la tuberculose après l'achèvement du traitement

[1] Conseiller technique, Programme national de lutte antituberculeuse du Malawi, Lilongwe, Malawi.

Le taux de récurrence (défini comme la réapparition de preuves cliniques de tuberculose active, de frottis d'expectorations positifs ou de cultures positives pour *M. tuberculosis*) est plus élevé chez les personnes également infectées par le VIH. L'utilisation de schémas thérapeutiques ne comprenant pas de rifampicine et l'interruption du traitement sous l'effet de réactions secondaires aux antituberculeux sont associées à un risque accru de tuberculose (*1*). La récurrence couvre à la fois les rechutes vraies et les réapparitions de la maladie dues à une réinfection. La proportion des récurrences de la tuberculose résultant d'une réactivation de la maladie par rapport à celles dues à des réinfections n'est pas connue.

Pharmacorésistance

Des flambées de tuberculose multirésistante ont été signalées chez des personnes infectées par le VIH dans les pays industrialisés comme dans les pays en développement. Le VIH lui-même n'est pas responsable de la tuberculose multirésistante, mais il alimente la propagation de cette dangereuse maladie en accélérant l'évolution de l'infection tuberculeuse en tuberculose maladie.

Objectifs mondiaux en matière de lutte contre la tuberculose

L'objectif global de la lutte contre la tuberculose est de réduire la mortalité, la morbidité et la transmission de cette maladie. Actuellement, le meilleur moyen pour atteindre cet objectif est de se focaliser sur les nouveaux cas de tuberculose à frottis positifs, en guérissant au moins 85 % des cas frottis positifs détectés et en détectant au moins 70 % des nouveaux cas infectieux. Le VIH rend les objectifs en matière de guérison et de dépistage difficiles à atteindre. Le taux de guérison de 85 % pour les cas de tuberculose à frottis positifs est quasiment impossible à obtenir en raison de la forte mortalité liée au VIH. L'objectif en matière de dépistage de 70 % est également impossible à vérifier car on n'a pas encore trouvé de méthode permettant d'estimer avec une grande certitude le nombre total de nouveaux cas infectieux (dénominateur), en particulier dans le contexte d'une forte prévalence du VIH.

Implications

Le VIH révèle inexorablement toutes les faiblesses d'un programme de lutte antituberculeuse. De faibles taux de dépistage conduisent à une propagation rapide de l'infection et de la tuberculose maladie chez les patients non traités. De faibles taux de guérison, s'ils sont associés à des taux élevés de défaillance, peuvent entraîner l'émergence et la propagation rapides de souches pharmacorésistantes. Par ailleurs, une lutte inefficace contre l'infection facilite la propagation à un rythme soutenu et potentiellement à grande échelle de la tuberculose dans les établissements de soins. En général, le taux de tuberculose augmente en même temps que la prévalence du VIH. Si la prévalence de ce virus dans la population adulte atteint 5 % dans un pays en développement, la technologie actuelle n'est pas en mesure de contenir l'augmentation du nombre de cas. La stratégie DOTS, en revanche, peut prolonger la vie des personnes prises individuellement, prévenir la pharmacorésistance et freiner l'augmentation du nombre de cas. Cette augmentation résulte du risque accru de tuberculose active chez les malades infectés par le VIH, de la présence de points chauds pour la transmission de la tuberculose et de l'élévation des taux de récurrence. La prévalence du VIH finira par atteindre un plateau, et il est alors probable que les notifications de cas de tuberculose se stabiliseront aussi, même si c'est à des niveaux plusieurs fois supérieurs à ceux observés pendant l'ère précédant le VIH/sida. La lutte contre la tuberculose dans les zones de forte prévalence du VIH dépendra dans une large mesure du succès de celle menée contre le VIH.

Références

1. Raviglione MC et al. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. AIDS, 1997, 11: S115–S123.
2. De Cock KM et al. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *Journal of the American Medical Association*, 1992, 268:1581–1587.
3. Dye C et al. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *Journal of the American Medical Association*, 1999, 282:677–686.
4. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons – Florida and New York, 1988–1991. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1991, 40:585–591.
5. *Global tuberculosis control. WHO Report 2001*. Geneva, World Health Organization, Communicable Diseases, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).
6. Nunn P et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet*, 1991, 337:627–630.
7. Harries AD et al. Treatment outcome of an unselected cohort of tuberculosis patients in relation to human immunodeficiency virus serostatus in Zomba hospital, Malawi. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 92:343–347.

75. Comment promouvoir et soutenir les services de lutte contre la tuberculose ?

T. Frieden[1]

Difficultés et avantages

Une lutte antituberculeuse efficace suppose un engagement politique et administratif durable aux niveaux national et local. Un programme de lutte antituberculeuse efficace doit donc initier, renforcer et soutenir cet engagement – une tâche difficile. La plupart des malades tuberculeux sont des individus défavorisés sur le plan économique et n'exercent que peu d'influence politique. En outre, leur maladie tend à les isoler ; les malades tuberculeux n'ont pas naturellement tendance à constituer des associations et des groupes de soutien pour faire pression en vue d'obtenir davantage de services et de moyens. Enfin, la lutte contre la tuberculose est une bataille à long terme, qui nécessite un soutien continu.

Approximativement, 2 milliards d'individus vivants sont infectés aujourd'hui par des bacilles tuberculeux et au moins 100 millions d'entre eux sont susceptibles de contracter une tuberculose active à un certain stade de leur vie. Ainsi, même si l'on parvenait à stopper complètement la propagation de la tuberculose et si l'on découvrait un vaccin efficace pour prévenir la tuberculose chez les personnes non infectées, et si on appliquait à très grande échelle ce vaccin, on aurait encore besoin de services de lutte antituberculeuse pendant au moins 40 à 50 ans supplémentaires.

De surcroît, l'épidémie de VIH a considérablement augmenté la charge de cas de tuberculose, en général dans les pays disposant de ressources limitées. Les services de santé de nombreux pays en développement sont en cours de réforme, ce qui soulève de nouvelles difficultés pour la lutte antituberculeuse. Bien que la réforme du secteur sanitaire puisse théoriquement améliorer l'efficacité et renforcer l'implication de la collectivité, elle se traduit fréquemment dans la pratique par des frais à payer pour les usagers, par une réduction des services et par une limitation de la capacité de certains programmes de lutte contre des maladies, par exemple contre la tuberculose, à fonctionner efficacement (*1*).

Malgré ces difficultés substantielles, les programmes de lutte antituberculeuse présentent plusieurs avantages. Premièrement, la tuberculose est une maladie curable, et la lutte contre l'épidémie de tuberculose est une bataille que l'on peut gagner – à la différence de nombreux autres problèmes sanitaires et sociaux. Deuxièmement, les services de lutte antituberculeuse sont hautement responsables et présentent donc de l'intérêt pour de nombreux décideurs politiques. Un programme de lutte antituberculeuse peut retrouver le nombre exact de personnes examinées, diagnostiquées, traitées et guéries, donner une estimation raisonnable du nombre de décès évités par ces activités et rapporter ces données à ceux qui le financent et le soutiennent. Troisièmement, la lutte contre la tuberculose est d'un très bon rapport coût/efficacité (voir « La stratégie DOTS présente-t-elle un bon rapport coût/efficacité ? », page ...). Quatrièmement, de nombreuses personnes vivant dans les zones de forte prévalence de la tuberculose reconnaissent cette maladie comme une cause importante de morbidité et de mortalité et perçoivent, à juste titre, l'efficacité des services de lutte antituberculeuse comme un indicateur essentiel de bonne gouvernance. Cinquièmement, la stratégie DOTS peut être mise en oeuvre avec succès dans quasiment n'importe quel contexte, car elle repose sur des interventions relativement simples. En dernier lieu, et c'est peut-être l'aspect le plus important, la stratégie DOTS est fondée sur des éléments scientifiques fiables – et notamment des données étayant la stratégie diagnostique résumée dans la partie Dépistage de cet ouvrage, des essais cliniques contrôlés randomisés démontrant l'efficacité des schémas thérapeutiques pratiques de courte durée, examinés dans la partie Traitement, et un système d'enregistrement et de notification permettant une évaluation individuelle et groupée, de manière à identifier les problèmes rapidement (voir « Pourquoi un système d'enregistrement et de notification et quel système recommandons-nous ? », page ...).

Promotion des services de lutte antituberculeuse

En général, c'est par un programme de lutte antituberculeuse suffisamment doté en personnel et en moyens financiers que la promotion de services de lutte antituberculeuse efficaces est la mieux assurée au niveau national. La stratégie globale du programme doit être d'établir des stratégies techniques solides, de réaliser les plus grands efforts possibles pour impliquer les décideurs et les convaincre de l'importance d'appliquer ces stratégies et pour amener des individus, des groupes et des collectivités extérieurs au gouvernement à promouvoir une lutte efficiente contre la tuberculose. La plupart des programmes doivent avoir autorité pour recruter du personnel, acquérir des biens et des équipements et passer des contrats de services. Ces fonctions

[1] Médecin, Halte à la tuberculose, Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde.

ne peuvent être exécutées efficacement que s'il existe un engagement politique et administratif de la part du pays ou de la région.

Pérennité des services de lutte antituberculeuse

La lutte contre la tuberculose est une bataille à long terme. Dans plusieurs pays, les succès initiaux remportés dans la lutte contre cette maladie ont conduit à une confiance excessive, à une résurgence ultérieure des cas et à l'émergence et à la propagation d'une pharmacorésistance (*2,3*). Le terme « courbe en U des préoccupations » a été utilisé pour décrire le phénomène dans lequel l'intérêt, l'engagement et le soutien en faveur de la lutte antituberculeuse ont d'abord décliné, puis connu un nouveau regain avec la réaugmentation de la charge de morbidité résultant des mauvaises performances programmatiques (*4*). L'aspect stratégique le plus important pour préserver les services de lutte antituberculeuse est de s'assurer qu'ils sont mis en oeuvre efficacement et que ce succès est systématiquement documenté et diffusé largement aux organismes qui les financent. Une mise en oeuvre efficace suppose l'analyse en continu des données programmatiques pour évaluer objectivement et améliorer en permanence les services. Pour ce faire, la stratégie clé est d'identifier et de s'assurer durablement le soutien des groupes d'opinion externes importants dans le pays. La gestion du secteur public aurait tendance à être déterminée plus par des contraintes que par des missions (*5*). Pour limiter l'impact de cette tendance inévitable, les programmes doivent rechercher l'appui d'individus, d'institutions et de groupes non gouvernementaux. Dans le cas de la lutte antituberculeuse, il peut s'agir d'individus et de groupes concernés par le maintien de services efficaces dans ce domaine au sein de la collectivité. Des individus et des groupes extérieurs au gouvernement peuvent donc jouer un rôle critique dans la promotion et le soutien financier de services de lutte antituberculeuse efficaces.

En fin de compte, la mise en place et le maintien de services de lutte antituberculeuse de haute qualité sont le reflet d'un encadrement et de services efficients au niveau national.

Références

1. Bosman MC. Health sector reform and tuberculosis control: the case of Zambia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:606–614.
2. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City: human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *American Revew of Respiratory Disease*, 1991, 144:745–749.
3. Frieden TR et al. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:521–526.
4. Reichman LB. The U-shaped curve of concern. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 144:741–742.
5. Wilson JQ. *Bureaucracy*. New York, Basic Books, 1989.