

Traitement médical de la tuberculose ganglionnaire: modalités et écueils

DR Wissem HACHFI

Service des Maladies Infectieuses
CHU Farhat Hached-Sousse

Tunis – 29 Novembre 2013



Introduction

- ❑ La tuberculose ganglionnaire:
la + fréquente des tuberculoses extrapulmonaires

- ❑ En Tunisie: 5/100 000 habitants/an

- ❑ Le traitement médical est bien codifié :
 - une phase initiale de deux mois
 - une phase de continuation

Introduction

- La durée du traitement: **discordance** entre les recommandations et la pratique

 - Traitement de longue durée
 ➔ problème d'observance et de tolérance++

 - Evolution paradoxale: 20% des cas
 - signification physiopathologique: pas bien comprise
 - impact en thérapeutique: encore flou
-

Plan

- **Traitement de 1ère intention:**
 - . Durée?
 - . Prises intermittentes?
 - **Traitement de la tuberculose à BK résistant**
 - **Suivi du traitement antituberculeux**
 - . Gestion des effets indésirables
 - . R° paradoxale: signification? traitement?
 - **Prise en charge des cas particuliers**
-

Bases rationnelles du traitement antituberculeux (1)

Multiplication lente :

- ❑ lente dans macrophages (pH acide intérêt de la pyrazinamide)
- ❑ + lente dans foyers de nécrose (bacilles persistants): activité de la rifampicine

➡ **Traitement prolongé** (au moins 6 mois de rifampicine)

Bases rationnelles du traitement antituberculeux (2)

Proportion élevée de mutants résistants **dans une population de BK sensibles** (10^{-6} à 10^{-8})

- Risque de résistance primaire important
- Risque de double résistance initiale très faible

➔ **Nécessité d'associer ≥ 3 molécules**

(au cas où une résistance primaire serait présente jusqu'à réception de l'antibiogramme)

Antituberculeux (1)

□ **1^{ère} ligne:** efficaces, bien tolérés:

- **Isoniazide:** le plus rapidement bactéricide
 - **Rifampicine:** durée de traitement 18 => 9 mois
 - **Pyrazinamide:** durée de traitement 9=> 6 mois
 - **Ethambutol:** empêche sélection de RIF-R si INH-R
 - **Streptomycine:** idem ETH, coût faible
-

Antituberculeux (2)

Associations à doses fixes

- ❑ HRZE, HR
 - ❑ Recommandé par l'OMS

 - ❑ **Avantages** par apport aux principes actifs isolés:
 - **Réduire les erreurs de prescription**
 - **Réduire le nombre de comprimés à ingérer**
 - ➡ favoriser l'observance au traitement

 - En cas de mauvaise observance
 - ➡ éviter la sélection d'un mutant résistant
-

Antituberculeux (3)

□ **2^{ème} ligne:** moins efficaces et/ou mal tolérés

- **Ethionamide, Cyclosérine, PAS**

- **Kanamycine, Amikacine, Capréomycine**

- **Fluoroquinolones:**

- . efficaces et bien tolérées
 - . mais à réserver aux souches R
-

Traitement de 1^{ère} intention de la tuberculose ganglionnaire

Traitement de 1^{ère} intention d'une tuberculose ganglionnaire

- ❑ Schéma usuel en Tunisie (adaptation du schéma OMS)

- ❑ Association de :
 - RIF
 - INH
 - PZA les deux 1^{ers} mois
 - ETH les deux 1^{ers} mois

- ❑ Adaptation secondaire à l'antibiogramme: indispensable

Quelle durée de traitement ?

Durée de traitement

9 versus 18 mois

Short course chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: a controlled trial

BRITISH THORACIC SOCIETY RESEARCH COMMITTEE

BRITISH MEDICAL JOURNAL VOLUME 290 13 APRIL 1985

- Etude randomisée, 152 patients
- Comparant 9 mois versus 18 mois
- Aucune rechute à cinq ans
- Taux d'ADP persistantes ou nouvelles: Idem (5%)

 **9 mois = 18 mois**

Durée de traitement

6 versus 9 mois

- Une étude prospective non contrôlée d'un **traitement de six mois sur 300 patients** et relève **3,1% de rechute** à 24mois.

Dautzenberg et al. Presse Med 1986

- Une étude ouverte contrôlée randomisée **chez 141 patients 6 versus 9 mois**. 7,7% d'échec, **sans différence significative** dans les deux bras.

Amrane et al. Respir Med 1989

- Une étude non contrôlée chez l'adulte (**123 patients**). **3% rechute**.

Cheung et al. J R Coll Surg Edinb 1990

Durée de traitement

6 versus 9 mois

- Une étude rétrospective chez **41 enfants traités six mois versus neuf mois** et retrouve **un seul échec**.

McCarthy et Rudd. Respir Med 1989

- Une étude non contrôlée chez **167 enfants** du traitement de six mois des ADP tuberculeuses. Le taux de **rechute est de 3%**.

Jawahar et al. BMJ 1990

Durée de traitement

6 versus 9 mois

- ❑ **Etude randomisée contrôlée** ouverte sur **199 patients** avec tbc ggaire

- ❑ **Trois bras** de 60 patients chacun:
E2 H9R9, Z2 H9R9 et Z2 H6R6

- ❑ **Pas de différence significative** entre aucun groupe :
 - . ni dans le taux de rechute (5%)
 - . ni pour le taux de complications,
 - . ou la vitesse de régression des ADP

Campbell IA, et al. Respir Med 1993

Durée de traitement

☐ Recommandations

USA (IDSA), France, OMS → **6 Mois**

Tableau n°5 : Schéma standard pour les nouveaux cas de tuberculose extrapulmonaire

Sensibilité présumée (ou établie) aux antituberculeux

Maladie	Phase initiale	Phase d'entretien
Tuberculose neuro-méningée	2RHZE	10RH
Tuberculose ostéo-articulaire	2RHZE	7RH
Autres localisations (ganglionnaire, pleurale, etc.)	2RHZE	4RH

Durée de traitement

En pratique...

- ❑ **Etude rétrospective** des tuberculoses ganglionnaires de 1998 à 2007
- ❑ **48 patients** analysés, âge moyen 49 ans
- ❑ **La durée moyenne** de traitement de tbc ggaire sans autres localisations = **10,9 mois**
- ❑ **7/10 médecins** déclaraient **traiter neuf mois ou plus** (médecins parallèlement interrogés sur leur pratique)

Durée de traitement

En pratique...

- ❑ **Etude rétrospective**, multicentrique tunisienne **2001-2010**
- ❑ **400 cas** de tuberculose ganglionnaire
- ❑ Localisation associée dans 39,5% des cas (atteinte pulmonaire++)
- ❑ La durée moyenne de traitement: **11,5 mois**

Durée de traitement

□ Malgré les recommandations

➔ **la durée de 6 mois n'est que peu suivie !!**

□ Plusieurs questions :

. **Est-ce que la tuberculose fait encore peur ?**

. **Imputabilité *Mycobacterium bovis* dans la tbc ggaire ?**

. **Existe-t-il des catégories de patients, nécessitent un traitement prolongé ?**

Risk factors for prolonged treatment of lymph node tuberculosis

Lanoix JP. Int J Tuberc Lung Dis 2012;16:373–375

- Etude retrospective multicentrique, 1997-2010
 - Objectif: **facteurs associés à une prolongation de la durée de traitement** (> 6 mois)
 - **126 patients**, dont 22 (17.5%) VIH +
 - Durée médiane de traitement = **9 mois** (6–12)
 - Durée significativement plus longue en cas de:
 - . **Coinfection VIH (P < 0.01),**
 - . **Présence d'autres localisations tuberculeuses (P < 0.01)**
 - . Faible IMC (P = 0.04)
-

Clinical Features and Predictors of a Complicated Treatment Course in Peripheral Tuberculous Lymphadenitis

Yu-Feng Wei,^{1,2} Yuang-Shuang Liaw,¹ Shih-Chi Ku,^{1*} You-Lung Chang,^{1,2} Pan-Chyr Yang¹

J Formos Med Assoc 2008;107(3):225–231

- Etude retrospective de **97 patients** traités pour tbc ggaire
 - 1995-2004

 - Facteurs significativement associée à une **durée prolongée** de tt (>9 mois) et/ou à la **survenue de rechute** :
 - . **Le faible indice de masse corporelle** ,
OR=1.2 (95% CI, 1.01–1.41; p = 0.042)
 - . **La présence d'adénoparhies cervicales bilatérales** ,
OR=3.9 (95% CI, 1.08–14.0; p = 0.038)
-

La prise intermittente des antituberculeux ?

La prise intermittente des antituberculeux

TABLE 2. DRUG REGIMENS FOR CULTURE-POSITIVE PULMONARY TUBERCULOSIS CAUSED BY DRUG-SUSCEPTIBLE ORGANISMS

Regimen	Initial Phase		Continuation Phase		Range of Total Doses (minimal duration)	Rating* (Evidence) [†]					
	Drugs	Interval and Doses [‡] (minimal duration)	Regimen	Drugs		Interval and Doses ^{‡,§} (minimal duration)	HIV ⁻	HIV ⁺			
1	INH	Seven days per week for 56 doses (8 wk) or 5 d/wk for 40 doses (8 wk)	1a	INH/RIF	Seven days per week for 126 doses (18 wk) or 5 d/wk for 90 doses (18 wk)	182–130 (26 wk)	A (I)	A (II)			
	RIF		1b	INH/RIF	Twice weekly for 36 doses (18 wk)				92–76 (26 wk)	A (I)	A (II) [#]
	PZA		1c**	INH/RPT	Once weekly for 18 doses (18 wk)				74–58 (26 wk)	B (I)	E (I)
2	EMB	Seven days per week for 14 doses (2 wk), then twice weekly for 12 doses (6 wk) or 5 d/wk for 10 doses (2 wk), then twice weekly for 12 doses (6 wk)	2a	INH/RIF	Twice weekly for 36 doses (18 wk)	62–58 (26 wk)	A (II)	B (II) [#]			
	INH		2b**	INH/RPT	Once weekly for 18 doses (18 wk)				44–40 (26 wk)	B (I)	E (I)
3	INH	Three times weekly for 24 doses (8 wk)	3a	INH/RIF	Three times weekly for 54 doses (18 wk)	78 (26 wk)	B (I)	B (II)			
4	RIF	Seven days per week for 56 doses (8 wk) or 5 d/wk for 40 doses (8 wk)	4a	INH/RIF	Seven days per week for 217 doses (31 wk) or 5 d/wk for 155 doses (31 wk)	273–195 (39 wk)	C (I)	C (II)			
	PZA		4b	INH/RIF	Twice weekly for 62 doses (31 wk)				118–102 (39 wk)	C (I)	C (II)
	EMB										

La prise intermittente des antituberculeux

Panel 1: Recommendations included in the WHO guidelines for the treatment of drug sensitive tuberculosis

Optimum dose frequency

- Wherever feasible, the optimum dose frequency for new patients with pulmonary tuberculosis is daily throughout the course (high grade of evidence)
- Alternatively, new patients with pulmonary tuberculosis can receive a daily intensive phase and then three-times weekly continuation phase provided that each dose is directly observed: 2HRZE/4(HR)₃ (high/moderate grade of evidence)
- Alternatively, new patients with pulmonary tuberculosis can receive three-times weekly dosing throughout treatment, provided that every dose is directly observed and the patient is not living with HIV or living in a high HIV prevalence setting: 2(HRZE)₃/4(HR)₃ (high/moderate grade of evidence)

La prise intermittente (Tuberculose ganglionnaire)

- - **Etude randomisée** contrôlée
 - **6 versus 9 mois (trois prises par semaine)**
 - Deux bras: **91 et 113 patients**
 - Le taux de rechute primaire: 5% versus 2% ($p = 0,6$)

Yuen et al. Otolaryngol Head Neck Surg 1997

- - **Etude randomisée** contrôlée
 - **6 mois versus 6 mois**
 - **Une prise par jour** versus **deux prises par semaine**
 - **277 patients**
 - Le taux de **rechute est de 2%** dans chaque bras

Jawahar et al. Trop Med Int Health 2005

Recommandations

Tableau n°5 : Schéma standard pour les nouveaux cas de tuberculose extrapulmonaire

Sensibilité présumée (ou établie) aux antituberculeux

Maladie	Phase initiale	Phase d'entretien
Tuberculose neuro-méningée	2RHZE	10RH
Tuberculose ostéo-articulaire	2RHZE	7RH
Autres localisations (ganglionnaire, pleurale, etc.)	2RHZE	4RH

Traitement de la tuberculose ganglionnaire à mycobactérie résistante

Quand suspecter la résistance ?

Diagnostic à évoquer systématiquement:

- Rechute ou récurrence
 - Origine de certains pays (Europe de l'Est, Asie)
 - Non réponse au traitement
-

Patients avec antécédents de traitement antituberculeux !

- Effectuer : - **une mise en culture**
- **un antibiogramme ++**
- Dans l'attente des résultats,
 **retraiter selon le schéma classique :**
2RHZE/6RH

Principes de la prise en charge de la tuberculose à BK résistant (1)

- Antibiogramme+++

 Au moins 3 médicaments actifs

Privilégier :

- médicaments de 1^{ère} ligne
 - fluoroquinolones
-

Principes de la prise en charge de la tuberculose à BK résistant (2)

- ❑ Traitement prolongé (> 18 mois: pas d'INH, de RIF)
- ❑ Surveillance de l'adhérence :
 - DOT +++
- ❑ Si échec → discuter la chirurgie

Epidémiologie de la résistance aux antituberculeux

□ **En Tunisie**, enquête nationale de 2011-2012, **prévalence de la Multi-résistance:**

- **Chez nouveaux cas = 0,8%**
- **Chez les cas retraités = 11,9%**

Définitions générales de la résistance

- **Mono-résistance** : résistance à un antituberculeux
 - **Poly-résistance** : résistance à plus d'un antituberculeux autre que l'isoniazide et la rifampicine
 - **Multi-résistance (TB-MR)**: résistance à au moins isoniazide et rifampicine.
 - **Ultra-résistante (TB-UR)** : résistance à une fluoroquinolone et à au moins une des 3 drogues injectables de seconde ligne (capréomycine, kanamycine et amikacine) en plus de la multi-résistance
-

Traitement de la tuberculose résistante

L'OMS classe les médicaments anti-tuberculeux en 5 catégories :

- **GROUPE 1** : Agents anti-tuberculeux oraux de première intention :
 - isoniazide (H), rifampicine (R), ethambutol (E), pyrazinamide (Z)
- **GROUPE 2** : Agents anti-tuberculeux injectables :
 - streptomycine (S), kanamycine (Km), amikacine (Am), capréomycine (Cm)
- **GROUPE 3** : Fluoroquinolones :
 - Moxifloxacine (Mfx), Levofloxacine (Lfx), Ofloxacine (Ofx).
- **GROUPE 4** : Agents anti-tuberculeux oraux bactériostatiques de seconde intention :
 - éthionamide (Eto), protionamide (Pto), cycloserine (Cs), acide p-aminosalicylique (PAS)
- **GROUPE 5** : Agents anti-tuberculeux dont l'efficacité n'est pas sûre :
 - clofazimine (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicilline-clavulanate (Amx/clv), clarithromycine (Clr), isoniazide à fortes doses (H)

Schémas thérapeutiques: TB mono- ou polyrésistante

Profil de la pharmacorésistance	Schéma Thérapeutique proposé	Durée minimale du traitement
H (+/- S)	R, Z et E	6-9 mois
H et Z	R, E et Fluoroquinolones	9-12 mois
H et E	R, Z et Fluoroquinolones	9-12 mois
R	H, E, Fluoroquinolones, + Z pendant au moins 2 mois	12-18 mois
R et E (+/- S)	H, Z, Fluoroquinolones, + un AI pendant au moins les 2 à 3 premiers mois	18 mois
R et Z (+/- S)	H, E, Fluoroquinolones, + un AI pendant au moins les 2 à 3 premiers mois	18 mois
H, E, Z (+/- S)	R, Fluoroquinolones + un agent oral de seconde intention, plus un AI pendant au moins les 2-3 premiers mois	18 mois

Schémas thérapeutiques: TB mono-résistante

- ❑ **Si résistance à l'INH:**
 - REZ: 2 mois
 - RE: 7 mois
- ❑ **Si résistance à la Pyrazinamide:**
 - HRE: 2 mois
 - HR: 7 mois
- ❑ **Si résistance à la RMP:**
 - HEZ +/- FQ: 2 mois
 - HE +/- FQ : 10 mois

Schémas thérapeutiques: TB multi-résistante

- Hospitalisation
- 5 médicaments (dont 4 pas antérieurement utilisés)
- Utiliser groupe 1...
- DOT +++

Étape 1	Utiliser tout médicament disponible du groupe 1 (antituberculeux oraux de première ligne) : <ul style="list-style-type: none">• Pyrazinamide• Ethambutol
Étape 2	Plus un agent du groupe 2 (antituberculeux injectables) <ul style="list-style-type: none">• Kanamycine• ou Amikacine• Capréomycine
Étape 3	Plus un agent du groupe 3 (fluoroquinolones) : <ul style="list-style-type: none">• Lévofloxacine• Moxifloxacine• Ofloxacine
Étape 4	Choisir un ou plusieurs médicaments du groupe 4 (agents bactériostatiques oraux de deuxième ligne) : <ul style="list-style-type: none">• Acide para-aminosalicylique• Cyclosérine (ou térizidone)• Ethionamide• ou prothionamide

Durée de traitement de la tuberculose résistante

Le traitement comporte deux phases :

- **La phase intensive** comprenant l'agent injectable qui dure au moins 4 mois après la première conversion durable des frottis ou des cultures et qui doit être prolongée pendant au moins 6 mois.
- **la phase d'entretien** : seul l'agent injectable est arrêté ; la durée recommandée est de 18 mois au moins après la conversion des cultures. Un prolongement de 24 mois peut être indiqué dans le cas particuliers.

Exemple de schéma thérapeutique:

- 6 E-Z-Am-Lfx-Eto
- 18 E-Z-Lfx-Eto

Suivi du traitement antituberculeux ?

Suivi du traitement antituberculeux ?

- ❑ Suivi clinique : les symptômes, tolérance et l'observance
- ❑ Suivi biologique

	Initial	j7-j15	j30	M2	M4	M6
Transaminases	•	•	•	• si anomalie	•	•
Créatininémie	•					
Uricémie	• si pyrazinamide					
Examen ophtalmologique	•	si éthambutol				

Interactions médicamenteuses des antituberculeux

Tableau 5.3 Interactions médicamenteuses des antituberculeux majeurs d'après l'OMS²²

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

Effets indésirables des antituberculeux

Médicaments	Effets secondaires / interactions
Isoniazide	<ul style="list-style-type: none">• Toxicité hépatique• Éruption cutanée• Neuropathie périphérique• ↘ métabolisme des anticonvulsivants• Épilepsie si surdosage
Rifampicine	<ul style="list-style-type: none">• Coloration orange des urines, fèces, larmes• Toxicité hépatique• Troubles gastro-intestinaux• Éruption cutanée• ↗ métabolisme des corticostéroïdes, digitoxine, coumarines, phénytoïne, théophylline, antidiabétiques oraux, antiprotéases• ↘ efficacité de la contraception orale• Réactions d'hypersensibilité graves (si administration discontinuée)
Pyrazinamide	<ul style="list-style-type: none">• Toxicité hépatique (surtout à dose élevée)• ↗ acide urique rarement responsable d'arthralgies• Éruption cutanée
Ethambutol	<ul style="list-style-type: none">• Troubles de la vision dose dépendants (↘ champ visuel, ↘ discrimination des couleurs)• Prudence en cas d'insuffisance rénale

Rifampicine (R, RIF)

Interactions médicamenteuses

Dues à un phénomène **d'induction enzymatique**

- oestrogènes (contraception)
 - AVK, digitaliques, sulfamides hypoglycémiants
 - ciclosporine et tacrolimus (↗ posologies ; dosages)
 - opiacés, corticoïdes (activité $\cong 1/2$)
 - Antirétroviraux :
 - IP déconseillés
 - INNTI : efavirenz 600 mg/j
 - INTI : pas d'adaptation
 - dosages plasmatiques +/-
 - Antifongiques azolés : ↗ posologies de fluconazole et d'itraconazole ; à surveiller +++
-

Au cours du suivi...

- Conduite devant:**
- . Un effet indésirable ?
 - . Une R° paradoxale ?
 - . Une interruption ?

En cas atteinte hépatique (1)

- Vérifier l'adéquation de la dose/poids de:
INH, RMP et surtout PZA (<25mg/kg/J)

- Exclure toute autre cause que le traitement antituberculeux:
 - ➔ Supprimer l'alcool et toute médication hépatotoxique

- Adapter l'**attitude thérapeutique en fonction de la gravité de la situation**

En cas d'atteinte hépatique (2)

- **Tableau clinique d'hépatite (ictère et bilirubine élevée) :**
 - **Stopper tout**
 - Si amélioration, réintroduire progressivement:
d'abord EMB + RMP puis INH (et PZA si toléré)

- **Transaminases ≥ 5 fois la normale (sans signes):**
 - **Arrêter les plus** hépatotoxiques (INH et PZA)
 - **Maintenir RMP + EMB**
 - Réintroduire l'**INH: 3mg/kg/j**
 - +/- réintroduction pyrazimaide: 15-20mg/kg/j

- **Transaminases entre 3 et 5 fois la normale :**

 - Continuer le traitement + surveillance renforcée

En cas d'atteinte cutanée

- (**RIF** > PZA > INH)
- **Atteinte modérée avec une lésion peu étendue** sans atteinte muqueuse ou un simple prurit:
 - un traitement **symptomatique**
 - **pas d'arrêt** du traitement antituberculeux

- **Rash érythémateux étendu associé ou non à une atteinte muqueuse et/ou une fièvre:**
 - **arrêt immédiat** de tout le traitement
 - **après régression** des symptômes, réintroduire:
ETB puis INH ensuite PZA (2 jours d'intervalle)

En cas de troubles digestifs

- Si les **plaintes sont modérées** en début de traitement:
 - Eliminer une hépatotoxicité
 - Continuer le même schéma thérapeutique

- Si les **plaintes persistent**:
 - Traitement symptomatique
 - Changer les modalités d'administration des antituberculeux

Evolution ou Réaction paradoxe ?

Réaction paradoxale (1)

- Augmentation de la taille des adps ou
- Apparition de nouvelles adps ou
- Apparition d'une fistulisation

➔ Malgré un traitement antituberculeux adéquat d'au moins dix jours, avec amélioration au départ

Réaction paradoxale (2)

- ❑ **Fréquence: 20 à 23%** des patients VIH (-)
- ❑ **Délai d'apparition: 1,5 mois en moyenne** après le début de la thérapie (21 à 139 jours)

- ❑ **Les manifestations:**
 - . augmentation de la taille des adénopathies (32 à 68%),
 - . apparition de nouvelles adp (27 à 36%)
 - . une douleur (60%) et une fistulisation (12 à 60%)
- ❑ **Les facteurs de risque:**
 - . Le sexe masculin (OR, 2,6)
 - . La sensibilité locale au moment du diagnostic (OR, 2,9)

Cho OH. J Infect 2009; 59:56-61

Hawkey CR. Clin Infect Dis 2005; 40:1368-71

Réaction paradoxale (3)

□ **La biopsie et la mise en culture** des ganglions
= Présence de granulomes mais pas de BAAR

□ **Physiopathologie:**

Une réponse immunitaire robuste secondaire à l'initiation du traitement et la libération des antigènes

□ **Chez les VIH (+):**

- . Pathogénie plus complexe (implication de l'IRIS)
- . Taux de r° paradoxale et/ou d'IRIS est de 22 à 60%
(VIH traités pour tbc ggairé et débutant un tt ARV)

Réaction paradoxale (4)

□ **Traitement:**

- observation, ponctions évacuatrices à répétition
- excision chirurgicale

□ **Corticoïdes:** controversés

□ **Evolution:**

- **Résolution spontanée** sur environ 2,5 mois (majorité des patients)
- 7 à 11%: adénopathies résiduelles à la fin du traitement

En cas d'interruption du traitement..

TABLEAU 6. ATTITUDE THERAPEUTIQUE EN CAS DE PRISE ERRATIQUE DES ANTITUBERCULEUX DE PREMIERE LIGNE, SI L'EVOLUTION EST FAVORABLE

Moment de l'interruption	Durée de l'interruption	Attitude	
Phase initiale	≤ 2 semaines	Prolonger le traitement pour arriver à la durée prévue initialement	
	> 2 semaines	Recommencer le traitement depuis le début	
Phase de continuation	≤ 2 mois	Prolonger le traitement pour arriver à la durée prévue initialement	
	> 2 mois	Si traitement régulier et pris au moins 4 mois au total	Compléter le traitement
		Si traitement irrégulier ou pris moins de 4 mois	Recommencer le traitement depuis le tout début

Cas particuliers

Enfant

Protocoles thérapeutiques : enfants de moins de 12 ans

- Tuberculose pulmonaire étendue : deux mois de traitement quadruple (HRZE) et un traitement double (HR) pendant quatre mois aux doses suivantes:
 - H - 10 mg/kg (intervalle 10-15 mg/kg)
 - R - 15 mg/kg (intervalle 10-20 mg/kg)
 - Z - 35 mg/kg (30-40 mg/kg)
 - E - 20 mg/kg (15-25 mg/kg)
- Tuberculose pulmonaire non compliquée ou adénopathies périphériques: trois drogues pendant 2 mois (HRZ) et deux drogues (HR) pendant 4 mois :
 - H - 10 mg/kg (intervalle 10-15 mg/kg)
 - R - 15 mg/kg (intervalle 10-20 mg/kg)
 - Z - 35 mg/kg (30-40 mg/kg)

Grossesse / l'allaitement

- ❑ Le schéma thérapeutique: 2RHZE/4RH
- ❑ Streptomycine: contre indiquée (grossesse)
(ototoxicité et néphrotoxicité)
- ❑ Si Rifampicine au cours des dernières semaines
 - ➔ Administrer la vitamine K au nouveau-né (risque d'hémorragie postnatale)

Insuffisance rénale

- 2RHZE/4RH

- Ethambutol et pyrazinamide: excrétion rénale
  ajustement des doses

- Patient dialysé :
 - Traitement **3 x /semaine** (après séance de dialyse)

Hépatopathie chronique

- Monitoring hépatique renforcé
- En cas d'insuffisance hépatique sévère et/ou d'aggravation de la biologie hépatique

➔ schémas alternatifs sans PZA et/ou INH :

- INH + RMP + EMB (2 mois) puis INH + RMP (7 mois)
- Adapter dose d'INH selon CC^o sérique
- +/- anti-tbc de 2^{ème} ligne non hépatotoxiques (FQ,AMK)

Infectés par VIH

- Moment du démarrage du TAR p/p au début des antituberculeux ?

Nombre de CD4	Recommandations en matière de TAR	Moment où commencer le TAR en fonction du début du traitement antituberculeux
CD4 <200 cellules/mm ³	TAR recommandé ^a	Après deux à huit semaines ^b
CD4 entre 200 et 350 cellules/mm ³	TAR recommandé	Après huit semaines

Infectés par VIH

Antituberculeux et antirétroviraux ?!

- ❑ La rifampicine, inducteur enzymatique
 - ➔ **réduit l'effet thérapeutique des IP ++**
- ❑ La rifabutine:
 - est un inducteur moins puissant
 - peut être utilisée avec IP
- ❑ La rifampicine diminue la CC^o du Raltégravir :
40-60%

- ❑ **Efavirenz** ➔ meilleure option pour un 1^{er} TAR

Infectés par VIH

Antituberculeux et antirétroviraux

	Traitement antituberculeux à base de rifampicine	Traitement antituberculeux à base de rifabutine
Traitement antirétroviral à base d'EFV	Prescrire EFV à la dose de 600 mg/j	Prescrire rifabutine à la dose de 450 mg/j
Traitement antirétroviral à base d'IP/r boosté	- Stratégie non recommandée.	- Prescrire rifabutine à la dose de 150 mg x 3/semaine avec LPV/r, ATZ/r et DRV/r. L'IP/r est utilisé à dose standard. - Surveiller les transaminases et si possible les concentrations sériques de l'IP.
Traitement antirétroviral à base d'inhibiteur de l'intégrase	Prescrire RLV à la dose de 800 mg x 2/j	Prescrire rifabutine et RLV aux doses usuelles : - Rifabutine : 300 mg x 1/j - RLV : 400 mg x 2/j

