

# LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Pr; A. OUARDI  
CHU ORAN

- Chaque année, la tuberculose (TB) tue environ deux millions de personnes et constitue l'une des causes infectieuses majeures de mortalité dans le monde parmi les jeunes et les adultes.
- La tuberculose touche un tiers de la population mondiale. Cinq à dix pour cent des personnes infectées par la tuberculose font des rechutes à un moment de leur vie

# \*Chaque année, plus de 8 millions de personnes tombent malades de la tuberculose

On estime qu'entre 2000 et 2020 :

- Près d'un milliard de personnes contracteront la tuberculose.
- 200 millions de personnes tomberont malade de la tuberculose.
- La tuberculose emportera au moins 35 millions de vies.
- En Algérie, pas moins de 20000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année,

# L'IDENTIFICATION DES CAS DE TUBERCULOSE

## 1. LES OBJECTIFS

- Identifier de façon permanente les cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive présents dans la collectivité en vue de les traiter par la chimiothérapie antituberculeuse et de stériliser ainsi les sources d'infection.  
Ceci permet de protéger la collectivité en brisant la chaîne de transmission de *Mycobacterium tuberculosis*.
- Identifier les cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative et les cas de tuberculose extra-pulmonaire qui doivent aussi être traités par la chimiothérapie.

## 2. LE DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire repose sur des critères d'orientation (cliniques et radiologiques) et des critères de certitude (bactériologiques).

Les critères d'orientation sont des éléments de suspicion. Les plus communément observés sont :

- des signes fonctionnels respiratoires : toux persistante pendant trois semaines ou plus, crachats parfois striés de sang ou hémoptysie de petite abondance.
- des signes généraux : anorexie, amaigrissement, asthénie, fièvre persistante et sueurs nocturnes.
- des signes radiologiques : la radiographie ou la radio-photographie apporte des éléments de présomption en montrant des images suspectes de tuberculose

### Les critères de certitude :

- Seul l'examen microscopique de trois échantillons de crachats prélevés en deux jours : deux spot specimen (échantillons recueillis sur place) et un overnight specimen (échantillon matinal recueilli à domicile), permet le diagnostic de certitude des formes de tuberculose les plus contagieuses en mettant en évidence le bacille tuberculeux
- La culture sur milieu de Lowenstein-Jensen des crachats des malades pour lesquels plusieurs examens microscopiques (trois, six ou plus) sont négatifs permet de prouver le diagnostic des formes de tuberculose pulmonaire à microscope négative.

# DEFINITION DES CAS DE TUBERCULOSE

**5.1. Les cas de tuberculose pulmonaire figurent dans l'un des quatre groupes suivants :**

- **Les cas nouveaux de tuberculose pulmonaire à microscopie positive.** Ces cas sont définis par la découverte de deux échantillons de crachats positifs à l'examen microscopique direct chez un sujet jamais traité ou traité pendant moins d'un mois pour tuberculose ;
- **Les cas à microscopie positive déjà traités** chez lesquels on constate la persistance ou la réapparition des bacilles à l'examen microscopique de deux échantillons différents de crachats, prélevés à au moins quinze jours d'intervalle.

Ces cas se répartissent en trois sous-groupes :

- les échecs : les malades chez lesquels des bacilles persistent ou réapparaissent après une négativation transitoire, à deux reprises, cinq mois ou plus après le début du traitement et avant la fin du traitement (5ème et 6ème mois ou au cours du 6ème mois).
- les rechutes : les malades déclarés guéris, après une cure complète et correcte de chimiothérapie, dont les examens de crachats sont à nouveau positifs.
- les reprises évolutives : après interruption prématurée du traitement pendant plus d'un mois après la phase intensive du traitement, chez des malades qui présentent à nouveau deux frottis positifs.



- **Les cas de tuberculose pulmonaire a microscopie negative.**

Ces cas se répartissent en :

- nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative et à culture positive
- nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative, la culture n'étant pas disponible, avec des images radiologiques évocatrices d'une tuberculose pulmonaire évolutive.

Ces cas se définissent par la présence d'au moins deux séries de 3 échantillons de crachats, prélevés à 15 jours d'intervalle, négatifs, avec persistance ou extension d'images radiologiques évocatrices

- cas de miliaire aiguë tuberculeuse. Ces cas sont exceptionnels et s'observent surtout chez l'adulte jeune. Ils doivent être immédiatement transférés vers le service hospitalier le plus proche.
  
- cas de tuberculose extensive (à plus d'un lobe pulmonaire), non cavitaire, avec au moins 3 échantillons négatifs, chez un immunodéprimé (diabète, corticothérapie au long cours, traitement immuno-suppresseur ou infection à VIH).

- **Les cas chroniques** sont définis par les échecs du régime de 2<sup>e</sup> ligne standardisé recommandé (régime de retraitement), administré sous supervision directe.

Ces cas sont souvent porteurs de bacilles résistants et parfois multi-résistants à l'isoniazide et à la rifampicine au moins.

Ils sont bien plus difficiles à traiter mais ils représentent moins de 1% de l'ensemble des cas de tuberculose pulmonaire à bactériologie positive.

## 5.2. Les cas de tuberculose extra-pulmonaire

Les cas de tuberculose extra-pulmonaire chez l'adulte sont classés selon leur sévérité.

On distingue :

- Les formes sévères, dont le pronostic vital ou fonctionnel est grave en l'absence de traitement : les formes aiguës (méningo-miliaire), les autres localisations extra-pulmonaires : péricardite, tuberculose ostéo-articulaire, et génito-urinaire et
- Les formes simples : pleurale, ganglionnaire périphérique, et les diverses autres localisations viscérales, cutanés, ou muqueuses.

### **5.3. Ces définitions permettent de classer les malades selon quatre catégories de régimes thérapeutiques différents**

#### **Catégorie I :**

Ce groupe est celui des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive qui doivent être traités en priorité par la chimiothérapie.

A ce groupe principal, il faut rajouter :

- les formes sévères de tuberculose extra-pulmonaire,
- les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative et à culture positive,
- les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative et à culture non faite ou non disponible.

## **Catégorie II :**

Ce groupe correspond à celui des reprises évolutives, des échecs et des rechutes de tuberculose pulmonaire, observés après une première cure de chimiothérapie. Ces cas sont toujours des cas à bactériologie positive (en microscopie directe et/ou en culture).

### **Catégorie III :**

Ce groupe est celui des cas de tuberculose extra-pulmonaire simples et des primo-infections sans atteinte pulmonaire visible à la radiographie du thorax.

### **Catégorie IV :**

Ce dernier groupe correspond aux cas chroniques et représente les échecs de la catégorie II.

# LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

## 1. LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX

Le traitement d'un cas de tuberculose pulmonaire a un double objectif, individuel et collectif

- Au plan individuel, il guérit les malades atteints de tuberculose.
- Au plan collectif, il empêche la transmission de la maladie dans la collectivité et la contamination de sujets sains, en stérilisant les sources d'infection.

A ce titre, la chimiothérapie de la tuberculose représente la meilleure des mesures de prévention



## **2. LES MEDICAMENTS ET LEURS PROPRIETES ANTIBACTERIENNES**

Les médicaments antituberculeux se divisent en deux groupes :

- les médicaments de première intention ou médicaments essentiels, et
- les médicaments de seconde intention.

## 2.1. Les médicaments de première intention (médicaments essentiels)

Les médicaments essentiels utilisés en Algérie sont au nombre de cinq :

- l'isoniazide (H),
- la rifampicine (R),
- la streptomycine (S),
- le pyrazinamide (Z),
- l'éthambutol (E).

Les quatre premiers possèdent, à des degrés divers, trois propriétés principales: ils sont bactéricides, stérilisants et capables de prévenir l'émergence de bacilles résistants.

- L'isoniazide et la rifampicine sont les plus puissants et représentent des drogues majeures, hautement bactéricides et stérilisantes ;
- La streptomycine est très active sur les bacilles extracellulaires qui se multiplient très rapidement ;
- Le pyrazinamide est essentiellement actif sur les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement et possède de ce fait une activité stérilisante importante ;
- L'éthambutol est un bactériostatique dont le rôle est de prévenir l'émergence des bacilles résistants, lorsqu'il est associé à l'isoniazide et à la rifampicine (Tableau 1)

**Tableau 1 : Les médicaments antituberculeux essentiels, posologie et voies d'administration**

Médicaments	Isoniazide (H)	Rifampicine (R)	Streptomycine (S)	Pyrazinamide (Z)	Ethambutol (E)
Posologie (mg/kg)	5 (4 à 6)	10 (8 à 12)	15 (12 à 18)	25 (20 à 30)	15 (15 à 20)
Voie d'administration	Per os	Per os	Intramusculaire	Per os	Per os

Les médicaments administrés par voie orale existent aussi sous la forme d'associations en proportions fixes (A.P.F.).

- soit la rifampicine (R), + l'isoniazide (H) = (RH) ;
- soit la rifampicine (R), + l'isoniazide (H)+ le pyrazinamide (Z) = (RHZ) ;
- soit la rifampicine (R), + l'isoniazide (H) ; + le pyrazinamide (Z), + l'éthambutol (E) = (RHZE).

Ces combinaisons ont pour but de faciliter la prise régulière des médicaments en diminuant le nombre de comprimés à ingérer et d'empêcher une monothérapie génératrice de résistance bactérienne.

### **3. LES REGIMES THERAPEUTIQUES STANDARDISES :**

Les régimes standardisés de chimiothérapie ont été institués dans le but :

- de codifier et d'uniformiser le traitement de la tuberculose en fonction de la gravité et de la localisation de la maladie,
- d'éviter les traitements « anarchiques » générateurs de résistance bactérienne,
- de faciliter des prévisions de la consommation nationale par les structures concernées.

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

- administration des médicaments en association,
- doses optimales calculées en fonction du poids des malades,
- ingestion des médicaments oraux à jeun, ou plus de deux heures après un petit déjeuner léger,
- régularité de la prise quotidienne des médicaments qui doit être directement supervisée au moins durant la phase initiale du traitement.

- Les regimes standardisés de 1ere ligne:  
1; 2ERHZ/4RH; comporte une phase initiale intensive de 02mois suivie d'une phase de continuation de 04 mois

Ce régime de première ligne s'applique aux malades de la catégorie I, à savoir :

- les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive,
- les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative et culture positive,
- les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative après au moins 6 examens microscopiques mais avec extension des images radiologiques. Ces malades ne doivent être soumis au traitement qu'après avis du médecin pneumo-phtisiologue de wilaya ou de la région sanitaire,
- les nouveaux cas de formes sévères de tuberculose : méningite, miliaire aiguë, tuberculose osseuse et ostéo-articulaire, rénale et péricardique.



## **.2. Le régime 2RHZ / 4RH**

Ce régime ne diffère du premier que par l'absence de streptomycine (ou d'éthambutol) durant la phase intensive des deux premiers mois. Il s'adresse aux tuberculeux porteurs de lésions pauci-bacillaires, (catégorie III), à savoir:

les primo-infections patentées, médiastinales ou médiastino-pulmonaires,  
les localisations extra-pulmonaires courantes et simples : pleurale, ganglionnaire périphériques, viscérale ou cutanéomuqueuse.

### 3.2. Le régime standardisé de deuxième ligne recommandé par l'OMS

Le régime **2SRHZE / 1RHZE / 5RHE** est un régime de 8 mois qui associe : streptomycine (S), rifampicine (R), isoniazide (H), pyrazinamide (Z) et éthambutol (E), administrés quotidiennement pendant les deux premiers mois, suivis de l'administration quotidienne de R, H, Z et E, durant le troisième mois, et de l'administration quotidienne de R, H et E pendant les cinq derniers mois.

Ce régime s'applique aux malades de la catégorie II, à savoir :

- **Les rechutes de tuberculose pulmonaire déjà traitées** par le régime de première ligne. Il s'agit des cas de tuberculose pulmonaire déjà traités par le régime de première ligne, déclarés guéris et qui présentent à nouveau une tuberculose pulmonaire évolutive prouvée par deux examens bactériologiques positifs, ou par une détérioration radiologique avec un seul examen bactériologique positif.

- **Les échecs du traitement de première ligne, c'est à dire:**

- les malades dont les crachats demeurent ou redeviennent positifs à l'examen microscopique direct cinq mois ou plus après le début du traitement,
- les malades dont les frottis des crachats, négatifs avant le traitement, sont devenus positifs au cours du traitement, entre le deuxième et le cinquième mois, en dépit d'une administration correcte des médicaments.

- **Les reprises évolutives**, marquées par la réapparition des bacilles dans l'expectoration des malades qui ont prématurément interrompu leur traitement de première ligne pendant une durée supérieure à un mois après la fin de la phase initiale.

## **LA SURVEILLANCE AU COURS DU TRAITEMENT :**

La surveillance des malades au cours du traitement est un élément essentiel de son succès.

Le personnel chargé du traitement devra établir le bilan pré-thérapeutique, prévenir et détecter les phénomènes d'intolérance, contrôler la prise régulière des médicaments et l'efficacité du traitement.

• • • • •

## . **Le bilan pré-thérapeutique**

Ce bilan est essentiellement clinique et il a surtout pour but de prévenir les phénomènes d'intolérance des médicaments. Il comporte :

la pesée du malade en vue d'adapter strictement la posologie des médicaments au poids, conformément au tableau de l'annexe 2.

la recherche de sucre et de protéines dans les urines,

un interrogatoire méthodique permettant d'identifier les "malades à risque"(malades ayant des antécédents allergiques, neuro-psychiques, hépatiques ou rénaux), ainsi que malades traités par d'autres médicaments (contraceptifs, hypoglycémiant oraux, anticoagulants, digitaliques), susceptibles d'avoir leurs métabolismes modifiés par le traitement antituberculeux.

Le bilan biologique des fonctions hépatiques ou rénales ne sera réservé qu'aux "malades à risque", identifiés par l'interrogatoire, l'examen physique et l'examen des urines. Les

### **3. La détection des phénomènes d'intolérance**

La détection des éventuels effets indésirables du traitement est assurée par le personnel chargé du traitement à chaque rendezvous ou à chaque plainte du malade. Outre un interrogatoire, cette détection doit comporter une pesée et un examen clinique du malade. La description de ces effets secondaires et des mesures à prendre sont indiquées en détail dans l'annexe 2.

Les effets secondaires mineurs ne nécessitent pas l'arrêt du traitement car ils régressent en général, soit spontanément, soit après un traitement symptomatique.

Le personnel doit cependant leur accorder une grande importance, car ils sont souvent la cause de l'interruption du traitement par le malade.

Les effets secondaires majeurs imposent l'arrêt immédiat du traitement et l'avis du médecin pneumo-phtisiologue de la wilaya ou de la région.



## **Le contrôle de l'efficacité du traitement**

En cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive, l'efficacité du traitement se mesure par la négativation bactériologique de l'expectoration qui est souvent obtenue dès la fin du deuxième mois de traitement.

Pour surveiller l'efficacité du traitement et détecter un éventuel échec, les examens bactériologiques doivent être obligatoirement réalisés à la fin du deuxième, du quatrième et du sixième mois du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne ou à la fin du 3<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup> mois d'un retraitement.

# Cas cliniques

## ! Malades présentant une insuffisance rénale chronique

Chez les malades qui sont atteints d'insuffisance rénale chronique patente, avec une créatinémie supérieure à 12 mg/litre chez la femme et à 15 mg/l chez l'homme, on adaptera la posologie des médicaments antituberculeux dont l'élimination est rénale.

On ne prescrira ni la streptomycine, ni la kanamycine, ni l'éthambutol.

Le seul régime à administrer est le régime **2RHZ / 4RH**.

L'adaptation de la posologie est fonction du degré de l'élimination rénale des médicaments :

La rifampicine n'étant pas éliminée par le rein, aucun ajustement de sa posologie n'est nécessaire.

L'isoniazide est éliminé par voie urinaire, même à un stade avancé d'altération de la fonction rénale. C'est pourquoi une réduction de moitié de la posologie n'est nécessaire qu'en cas d'insuffisance rénale avancée, avec un taux de créatinine supérieur à 100 mg/l.

Le pyrazinamide est éliminé exclusivement par le rein. C'est pourquoi la posologie doit être réduite en fonction de la progression de l'insuffisance rénale comme l'indique le tableau 3.

**: Posologie des médicaments à adopter chez un insuffisant rénal, en fonction du taux de créatinine sérique**

Médicament	Taux de créatinine sérique en mg/litre		
	12 - 30	30-100	> 100
Rifampicine (mg/jour)	600	600	600
Isoniazide (mg/jour)	300	300	150
Pyrazinamide (mg/jour)	1500	1000	750

**Tableau 5 : Méthode clinique d'identification d'un médicament responsable d'une réaction d'hypersensibilité générale**

Médicament suspecté	Jour 1	Jours 2 et 3	Jour 4 et suivants
Isoniazide	50 mg	150 mg	300 mg
Rifampicine	75 mg	150 mg	300 mg
Streptomycine	0,125 mg	0,25 mg	0,5 mg
Pyrazinamide	250 mg	500 mg	1 gr
Ethambutol	100 mg	200 mg	400 mg

- On pourra aussi tenter une désensibilisation progressive à l'issu de

- On pourra aussi tenter une désensibilisation progressive à l'isoniazide ou à la rifampicine sous couvert d'un corticoïde, tout en administrant deux ou trois antituberculeux bien tolérés. On procédera alors comme suit :

- Administration de  $1/10^{\text{ème}}$  de la dose quotidienne normale du médicament, en même temps que 0,5 mg / kg / jour de prednisone,

- Doublement tous les deux jours de la dose du médicament jusqu'à la dose efficace, en maintenant l'administration quotidienne de prednisone

- Réduction progressive, en deux semaines de la prednisone, tout en poursuivant l'administration du médicament en cause à dose efficace.

Cette cure de désensibilisation, qui dure trois à quatre semaines, peut échouer et si, malgré les corticoïdes, les manifestations d'hypersensibilité réapparaissent, le médicament devra être arrêté et remplacé.

## **Malades présentant une insuffisance hépatique**

Pour les malades qui présentent une insuffisance hépatique prouvée biologiquement ou pour ceux qui ont eu un ictère régressif dans les premières semaines du traitement on réduira les doses d'isoniazide à moins de 4 mg/kg et les doses de rifampicine à moins de 8 mg/kg, en surveillant le taux des transaminases sériques.

En cas d'aggravation ou de réapparition des signes d'insuffisance hépato-cellulaire ou de cytolyse, on suspendra l'administration d'isoniazide et on poursuivra le traitement par la rifampicine, à une dose inférieure à 8 mg/kg, l'éthambutol, à une dose de 15 mg/Kg, et le

