

STANDARDS INTERNATIONAUX POUR LE

Traitement de la Tuberculose

DIAGNOSTIC

TRAITEMENT

SANTÉ PUBLIQUE



Préparé par la Coalition antituberculeuse pour l'assistance technique (TBCTA)



Partenaires de la TBCTA :



Financé par l'Agence des États-Unis pour l'aide au développement international (USAID)



Parrainage :

La liste actualisée des organismes de parrainage est publiée sur les sites Internet suivants : le Centre national Francis J. Curry contre la tuberculose (<http://www.nationaltbcenter.edu/international/>) ou le Partenariat Halte à la tuberculose (<http://www.stoptb.org/>).

Limite de responsabilité :

Les informations publiées dans ce document ne représentent pas les informations officielles émanant du Gouvernement des États-Unis et n'expriment ni le point de vue ni un exposé de principe de la part de l'Agence des États-Unis pour l'aide au développement international (USAID) ou du Gouvernement des États-Unis.

Citation conseillée :

Coalition antituberculeuse pour l'assistance technique. *Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose (SITT)*. La Haye : Coalition antituberculeuse pour l'assistance technique, 2006.

Pour plus d'information :

Philip C. Hopewell, MD
Université de Californie, San Francisco
San Francisco General Hospital
San Francisco, CA 94110, États-Unis
Email : phopewell@medsfgh.ucsf.edu

Table des matières

Remerciements	2
Liste des sigles et abréviations	4
Résumé.....	5
Introduction	11
Standards du diagnostic.....	17
Standards du traitement.....	29
Standards de responsabilités vis-à-vis de la santé publique.....	47
Besoins de recherche	51
Références	55

Remerciements

La préparation des *Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose (SITT)* a été supervisée par un comité de direction dont les membres ont été choisis pour représenter des points de vue pertinents sur le traitement et la lutte antituberculeuse. Les membres du comité de direction et les domaines de compétence qu'ils représentent sont indiqués ci-dessous :

- **Edith Alarcón** (agence technique internationale, ONG, infirmière)
 - **R. V. Asokan** (association professionnelle)
 - **Jaap Broekmans** (agence technique internationale, ONG)
 - **José Caminero** (institution académique, dispensateur de soins)
 - **Kenneth Castro** (directeur d'un programme national de lutte contre la tuberculose)
 - **Lakbir Singh Chauhan** (directeur d'un programme national de lutte contre la tuberculose)
 - **David Coetzee** (dispensateur de soins anti-TB/VIH)
 - **Sandra Dudereva** (étudiante en médecine)
 - **Saidi Egwaga** (directeur d'un programme national de lutte contre la tuberculose)
 - **Paula Fujiwara** (agence technique internationale, ONG)
 - **Robert Gie** (pédiatrie, dispensateur de soins)
 - **Case Gordon** (militant dans l'intérêt des malades)
 - **Philip Hopewell, co-président** (association professionnelle, institution académique, dispensateur de soins)
 - **Umesh Laloo** (institution académique, dispensateur de soins)
 - **Dermot Maher** (lutte mondiale contre la tuberculose)
 - **G. B. Migliori** (association professionnelle)
 - **Richard O'Brien** (développement de nouveaux outils, fondation privée)
 - **Mario Raviglione, co-président** (lutte mondiale contre la tuberculose)
 - **D'Arcy Richardson** (institution de financement, infirmière)
 - **Papa Salif Sow** (dispensateur de soins anti-VIH)
 - **Thelma Tupasi** (tuberculose à bacilles multi-résistants, secteur privé, dispensateur de soins)
 - **Mukund Uplekar** (lutte mondiale contre la tuberculose)
 - **Diana Weil** (lutte mondiale contre la tuberculose)
 - **Charles Wells** (agence technique, programme national de lutte contre la tuberculose)
 - **Karin Weyer** (laboratoire)
 - **Wang Xie Xiu** (agence nationale pour la santé publique)
-
- **Madhukar Pai** (Université de Californie, San Francisco & Berkeley) a fourni le personnel scientifique.
 - **Fran Du Melle** (Société thoracique américaine) a fourni le personnel administratif et a servi comme coordinateur du projet.

Ces deux personnes ont servi à la fois comme membres du comité et comme prestataires de services inappréciables pour leur aide administrative et scientifique.

Outre le comité, de nombreuses personnes ont étudié le présent document et ont fourni un apport de grande valeur. Tous les commentaires reçus ont fait l'objet d'une étude sérieuse par les co-présidents, quoique tous n'ont pu être incorporés au document.

Les personnes suivantes ont fait des commentaires importants sur l'un ou l'autre des projets des *SITT*, qui ont été pris en considération dans le document final. La mention de leur nom ne signifie pas qu'elles approuvent le document final.

- **Christian Auer**
- **Mohammed Abdel Aziz**
- **Susan Bacheller**
- **Jane Carter**
- **Richard Chaisson**
- **Daniel Chin**
- **Tin Maung Cho**
- **David Cohn**
- **Pierpaolo de Colombani**
- **Francis Drobniowski**
- **Mirtha Del Granado**
- **Don Enarson**
- **Asma El Sony**
- **Anne Fanning**
- **Chris Green**
- **Mark Harrington**
- **Myriam Henkens**
- **Michael Iademarco**
- **Kitty Lambregts**
- **Mohammad Reza Masjedi**
- **Thomas Moulding**
- **PR Narayanan**
- **Jintana Ngamvithayapong-Yanai**
- **Hans L. Rieder**
- **S. Bertel Squire**
- **Roberto Tapia**
- **Ted Torfoss**
- **Francis Varaine**
- **Kai Vink**

Liste des sigles et abréviations

ADF	associations à doses fixes
ATS	Société thoracique américaine
BAAR	bacilles acido-alcoolo-résistants
BPCO	bronchopneumathie chronique obstructive
CDC	Centres pour le dépistage, le contrôle et la prévention des maladies
Charte	<i>Charte des patients pour le traitement de la tuberculose</i>
DOTS	stratégie recommandée au plan international pour la lutte contre la tuberculose
EMB	éthambutol
IC	intervalle de confiance
IDSA	Association des maladies infectieuses d'Amérique
IMAAI	Prise en charge intégrée des maladies de l'adolescent et de l'adulte
IMCI	Prise en charge intégrée des maladies infantiles
INH	isoniazide
ITBL	infection tuberculeuse latente
KNCV	Association royale des Pays-Bas contre la tuberculose
MD	multirésistance
OMS	Organisation mondiale de la santé
PNT	Programme national de lutte contre la tuberculose
PZA	pyrazinamide
RIF	rifampicine
RR	rapport de risque
SITT	<i>Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose (Standards)</i>
TAN	test d'amplification de l'acide nucléique
TB	tuberculose
TBCTA	Coalition antituberculeuse pour l'assistance technique
TOD	traitement sous observation directe
TSA	test de sensibilité aux antituberculeux
UICTMR	Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (L'Union)
USAID	Agence des États-Unis pour l'aide au développement international
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
ZN	coloration de Ziehl-Neelsen

Résumé



Les Standards sont destinés à faciliter l'engagement effectif de tous les dispensateurs de soins à fournir des soins de bonne qualité pour les patients de tous les âges et pour toutes les formes de TB, y compris la TB à bacilles multi-résistants et la TB associée à l'infection par le VIH.

L'objectif des *Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose (SITT)* consiste à décrire un niveau de soins largement accepté que tous les praticiens, tant du secteur public que privé, doivent essayer de réaliser avec la prise en charge des malades qui ont ou sont soupçonnés d'avoir la tuberculose. Les *Standards* ont pour but de faciliter l'engagement effectif de tous les dispensateurs de soins pour assurer des soins de haute qualité à tous les patients, de tous âges, atteints de tuberculose pulmonaire avec examen microscopique de l'expectoration positif ou négatif, ou atteints de tuberculose extra-pulmonaire, ou encore de tuberculose causée par des bacilles du complexe tuberculosi (*Mycobacterium tuberculosis*) résistants aux antibiotiques ou de tuberculose associée à la séropositivité pour le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH).

Les principes de base mis en œuvre pour le traitement des personnes ayant ou suspectes d'avoir la tuberculose sont les mêmes dans le monde entier: diagnostic rapide et précis; traitement standardisé avec des thérapies d'efficacité prouvée; soutien des malades et supervision du traitement appropriés; surveillance de la réponse au traitement; et les responsabilités essentielles vis-à-vis de la santé publique doivent être assumées. Un diagnostic rapide et précis ainsi qu'un traitement efficace sont essentiels, non seulement pour le traitement du patient, mais aussi

dans la réponse des autorités sanitaires à la tuberculose. Ils constituent la pierre angulaire de la lutte contre la tuberculose. Ainsi, tous les dispensateurs de soins qui entreprennent l'examen et le traitement des patients atteints de tuberculose doivent reconnaître que non seulement ils dispensent des soins individuels mais qu'ils remplissent aussi une fonction de santé publique importante impliquant un haut niveau de responsabilité envers la communauté et le patient lui-même.

Bien que les dispensateurs de soins dans le cadre des programmes antituberculeux publics doivent aussi adhérer aux *Standards*, les dispensateurs de soins non participants à ces programmes constituent la cible principale. Il faut souligner cependant que les programmes nationaux et locaux de lutte contre la tuberculose peuvent nécessiter une mise au point des règles et des procédures permettant aux dispensateurs de soins hors programme d'adhérer aux *Standards*. Ces mises au point peuvent s'avérer nécessaires, par exemple, pour faciliter la supervision du traitement et les enquêtes sur les contacts.

Outre les dispensateurs de soins et les programmes nationaux de lutte antituberculeuse, les patients et les populations locales font partie des cibles à atteindre. Les patients sont de plus en plus conscients de ce que leurs soins doivent répondre à des critères de haut niveau et s'attendent à ce qu'il en soit ainsi, comme il est écrit dans la *Charte des patients pour le traitement de la tuberculose (Charte)*. Ayant des standards qui sont communément acceptés, les patients sont responsabilisés et peuvent évaluer la qualité des soins qui leur sont prodigués. Assurer de bons soins aux malades tuberculeux est aussi dans l'intérêt de la communauté.

L'objectif des *Standards* est de compléter les programmes nationaux et locaux de lutte

contre la tuberculose qui suivent les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Ils ne sont pas destinés à remplacer les directives locales et ont été rédigés pour harmoniser les différences au sein des pratiques locales. Ils sont basés sur l'idée selon laquelle le bon traitement clinique de chaque patient atteint ou soupçonné d'être atteint de tuberculose participe à la lutte antituberculeuse au niveau de l'ensemble de la population. Une méthode d'approche équilibrée soulignant aussi bien l'importance des soins individuels que celle des principes de santé publique qui régissent le contrôle des maladies est essentiel pour réduire la souffrance et les pertes économiques résultant de la tuberculose.

Les *Standards* doivent être considérés comme un document dynamique qui sera révisé en fonction des changements de la technologie, des ressources et des circonstances. Tels qu'ils sont rédigés, les *Standards* sont présentés dans le contexte de ce qui est généralement estimé être réalisable à présent ou dans un proche avenir.

Les *Standards* sont également prévus pour accompagner et étayer la *Charte* mise au point en tandem avec les *Standards*. La *Charte* précise les droits et les responsabilités des patients et servira à établir les standards du point de vue du patient, définissant ce que le patient doit attendre des dispensateurs de soins et ce que ces derniers doivent attendre des patients.

Standards du diagnostic

- Standard 1.** Toutes les personnes ayant une toux productive non expliquée par ailleurs depuis deux à trois semaines ou plus devraient être examinées pour la tuberculose.
- Standard 2.** Tous les patients (adultes, adolescents et enfants capables d'expectoration) soupçonnés d'avoir une tuberculose pulmonaire doivent avoir au moins deux, et de préférence trois, examens microscopique de l'expectoration. Lorsque ceci est possible, il faut obtenir au moins un prélèvement d'expectoration tôt le matin.
- Standard 3.** Pour tous les patients (adultes, adolescents et enfants) soupçonnés d'avoir une tuberculose extra-pulmonaire, il faut obtenir des prélèvements des sites soupçonnés d'être atteints pour examen microscopique et, lorsque les moyens et les ressources le permettent, pour culture et examen histopathologique.
- Standard 4.** Il faut faire des examens microbiologiques de l'expectoration pour toute personne avec images suspectes de tuberculose à la radiographie pulmonaire.
- Standard 5.** Le diagnostic de tuberculose pulmonaire à frottis d'expectoration négatif doit être basé sur les critères suivants : au moins trois frottis d'expectoration négatifs (notamment, au moins un échantillon prélevé tôt le matin) ; des images radiographique pulmonaire compatibles avec la tuberculose ; et pas de réponse à un traitement d'essai par antibiotiques à large spectre. (REMARQUE : étant donné que les fluoroquinolones sont actives contre

les bacilles du complexe *M. tuberculosis* et peuvent entraîner une amélioration transitoire chez les malades tuberculeux, il faut les éviter.) Chez ces patients, si les moyens permettent la mise en culture, il faut faire des cultures de l'expectoration. Chez les personnes qui sont ou que l'on soupçonne d'être séropositives pour le VIH, l'évaluation diagnostique doit être faite sans délai.

Standard 6. Le diagnostic de tuberculose intrathoracique (c.-à-d. pulmonaire, pleurale, et médiastinale ou ganglionnaire hilaire) chez les enfants symptomatiques avec frottis d'expectoration négatifs doit être basé sur la présence d'anomalies radiographiques pulmonaires compatibles avec la tuberculose et, soit sur un ou des antécédents d'exposition à un cas infectieux, soit sur la preuve d'une infection tuberculeuse (test cutané à la tuberculine positif ou dosage de libération d'interféron gamma). Pour ces patients, si on dispose de moyens de la mise en culture, il faut obtenir des échantillons d'expectoration (par expectoration, lavage d'estomac ou induction d'expectoration) et les mettre en culture.

Standards de traitement

Standard 7. Tout praticien traitant un patient contre la tuberculose assume une responsabilité importante pour la santé publique. Pour remplir cette responsabilité, le praticien doit non seulement prescrire un traitement approprié mais il doit également être capable d'évaluer l'adhésion du patient à la thérapie et, le cas échéant, d'intervenir en cas de défaut d'adhésion. Ce faisant, le dispensateur de soins pourra assurer l'adhésion au traitement jusqu'à l'achèvement de celui-ci.

Standard 8. Tous les patients (y compris ceux qui sont séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]) qui n'ont pas été traités antérieurement doivent recevoir un traitement internationalement reconnu d'antituberculeux de première ligne à biodisponibilité connue. La phase initiale doit comporter deux mois de traitement par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol. La meilleure phase de continuation comporte isoniazide et rifampicine administrés pendant quatre mois. L'isoniazide et l'éthambutol administrés pendant six mois est une alternative pour la phase de continuation qui peut être utilisée lorsqu'on ne peut pas évaluer l'observance, mais ce traitement est associée à un taux plus élevé d'échecs et de rechutes, surtout chez les patients séropositifs pour le VIH. Les doses d'antituberculeux utilisés doivent être conformes aux recommandations internationales. Les associations à doses fixes de deux (isoniazide et rifampicine), trois (isoniazide, rifampicine et pyrazinamide) et quatre (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) antituberculeux sont fortement recommandées, surtout lorsqu'on ne peut pas superviser l'ingestion des médicaments.

- Standard 9.** Pour favoriser et évaluer l'observance, il faut établir avec tous les patients un climat de confiance basé sur l'appréciation des besoins du patient et le respect mutuel entre le patient et les dispensateurs de soins. La supervision du traitement et le soutien apporté aux patients doivent être adaptés à leur sexe et leur âge et doivent tirer parti de toute la gamme des interventions recommandées et des services d'aide disponibles, notamment les conseils aux patients et leur éducation. Un élément crucial de la stratégie centrée sur le patient est l'emploi de mesures permettant l'évaluation et l'incitation à une bonne adhésion au traitement, et de mesures à prendre en cas de mauvaise observance. Ces mesures doivent être adaptées aux circonstances propres à l'individu et être mutuellement acceptables pour le patient et pour le dispensateur de soins. De telles mesures peuvent comporter l'observation directe de l'ingestion des antituberculeux (traitement sous observation directe ou TOD) par un tiers partisan du traitement, accepté par le patient et responsable envers lui et les services de santé.
- Standard 10.** Tous les patients devraient être surveillés pour juger de la réaction au traitement, que l'on évalue le mieux avec la tuberculose pulmonaire par des analyses microscopiques d'expectorations (deux spécimens) au moins à la fin de la phase initiale du traitement (à deux mois), à cinq mois et à la fin du traitement. Les patients ayant des frottis positifs pendant les cinq mois de traitement doivent être considérés comme des échecs au traitement et recevoir une thérapie modifiée comme il convient. (Voir les Standards 14 et 15.) Chez les patients atteints de tuberculose extra-pulmonaire et chez les enfants, on évalue au mieux la réaction au traitement cliniquement. Les examens radiographiques de suivi ne sont pas normalement nécessaires et peuvent induire en erreur.
- Standard 11.** Tous les patients doivent avoir un dossier médical écrit où sont enregistrés tous les médicaments administrés, les résultats bactériologiques et les effets secondaires.
- Standard 12.** Dans les régions à forte prévalence de l'infection par le VIH dans la population générale et où il est probable que la tuberculose et l'infection par le VIH coexistent, il est recommandé que tous les patients tuberculeux bénéficient systématiquement d'une consultation VIH et de tests de dépistage. Dans les régions où les taux de prévalence du VIH sont plus faibles, les consultations pour le VIH et les tests de dépistage du VIH sont indiqués pour les patients tuberculeux ayant des symptômes et/ou des signes en rapport avec le VIH et chez les patients tuberculeux ayant des antécédents de risque élevé d'exposition au VIH.
- Standard 13.** Tous les patients atteints de tuberculose et séropositifs pour le VIH doivent être évalués pour déterminer si une thérapie antirétrovirale est indiquée pendant le traitement antituberculeux. Des mesures appropriées doivent être prises pour l'accès aux médicaments antirétroviraux pour les patients répondant aux indications de traitement. Compte tenu de la complexité de

la co-administration du traitement antituberculeux et de la thérapie antirétrovirale, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans ce domaine avant d'entreprendre un traitement concomitant contre la tuberculose et contre l'infection par le VIH, quelle que soit la maladie qui se soit manifestée en premier. Toutefois, il ne faut pas retarder la mise en oeuvre du traitement antituberculeux. Les patients atteints de tuberculose et séropositifs pour le VIH doivent également recevoir du cotrimoxazole à titre prophylactique contre d'autres infections.

Standard 14. Il faut obtenir pour tous les patients une évaluation de leur probabilité de résistance aux médicaments basée sur les antécédents de traitements antérieurs, sur l'exposition à un cas-source probable à microorganismes résistants, et sur la prévalence des microorganismes résistants dans la communauté. Les patients dont le traitement échoue et les cas chroniques doivent toujours être évalués du point de vue de la résistance des microorganismes. Pour les patients chez qui une probabilité de microorganismes résistants est établie, il faut rapidement effectuer des cultures et des tests de sensibilité de ces microorganismes à l'isoniazide, la rifampicine et l'éthambutol.

Standard 15. Les patients atteints de tuberculose à bacilles résistants (en particulier des bacilles multirésistants), doivent être traités par des thérapies spécialisées contenant des antituberculeux de seconde ligne. Il faut utiliser au moins quatre médicaments pour lesquels on connaît, ou présume, la sensibilité des microorganismes, et ce traitement devrait être administré pendant au moins 18 mois. Il faut prendre toutes les mesures nécessaires pour assurer l'observance du patient. Il faut également prévoir une consultation avec un dispensateur de soins ayant l'expérience du traitement des patients atteints de tuberculose à bacilles multirésistants.

Standards concernant les responsabilités vis-à-vis de la santé publique

Standard 16. Tous les dispensateurs de soins aux patients tuberculeux doivent s'assurer que les personnes (surtout les enfants âgés de moins de 5 ans et les personnes séropositives pour le VIH) qui sont en contact étroit avec des patients atteints de tuberculose infectieuse soient examinées et prises en charge conformément aux recommandations internationales. Les enfants de moins de 5 ans et les personnes séropositives pour le VIH qui ont été en contact avec un cas infectieux doivent être examinés pour dépister une infection tuberculeuse latente et une tuberculose active.

Standard 17. Tous les dispensateurs de soins doivent déclarer les nouveaux cas et les cas de retraitement de la tuberculose ainsi que les résultats de ces traitements aux autorités sanitaires locales, conformément aux dispositions légales et réglementaires.

Besoins de recherche

Dans le cadre du processus de mise au point des *Standards*, des recherches complémentaires sont apparues nécessaires dans plusieurs domaines clés. Des revues systématiques et des recherches (certaines étant actuellement en cours) dans ces domaines sont essentielles pour apporter des preuves à l'appui de l'administration rationnelle des soins et de la lutte contre la tuberculose. La recherche dans les domaines opérationnels et cliniques sert de complément aux efforts en cours pour le développement de nouveaux outils pour la lutte contre la tuberculose.

Introduction



Objectif

L'objectif des *Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose (SITT)* consiste à décrire un niveau de soins généralement accepté et que tous les praticiens des secteurs public et privé doivent essayer de mettre en œuvre pour la prise en charge des malades qui ont ou sont suspects d'avoir la tuberculose. Les *Standards* ont pour but de faciliter l'engagement effectif de tous les dispensateurs de soins à assurer des soins de bonne qualité à tous les patients de tous âges atteints de tuberculose pulmonaire avec examen microscopique de l'expectoration positif ou négatif, ou atteints de tuberculose extra-pulmonaire, ou de tuberculose causée par les bacilles du complexe *M. tuberculosis* résistants aux antibiotiques ou de tuberculose associée à la séropositivité pour le virus

de l'immuno-déficience humaine (VIH). Un standard de soins de haut niveau est essentiel pour redonner la santé aux personnes atteintes de tuberculose, pour prévenir la maladie parmi leurs familles et leurs proches contacts ainsi que pour la protection de la santé des populations.¹ Des soins de mauvaise qualité auront comme résultat un taux de guérison médiocre des patients, leur contagiosité persistante avec transmission de *M. tuberculosis* aux autres membres de la famille et de la communauté ainsi que la génération et la propagation de la résistance aux antibiotiques. Pour ces raisons, les soins de qualité inférieure à la norme ne sont pas acceptables.

Les standards décrits dans le présent document diffèrent des directives existantes dans la mesure où les standards disent ce qu'il faut faire, tandis que les directives disent la manière d'accomplir l'action. Les standards sont les fondations sur lesquelles peuvent reposer les soins ; les directives sont un cadre pour l'ensemble de la structure des soins. Directives et standards sont donc des éléments complémentaires. Un standard ne donne pas de conseils spécifiques pour la prise en charge de la maladie, mais au contraire, présente un principe ou un ensemble de principes pouvant être appliqués dans presque toutes les situations. En général, les standards n'ont pas à être adaptés aux conditions locales. Les directives doivent être adaptées aux conditions locales. En outre, on peut utiliser un standard comme indicateur de l'adéquation de la prise en charge d'une maladie dans son ensemble, par rapport auquel on peut mesurer les pratiques individuelles ou collectives, tandis que les directives sont destinées à aider les dispensateurs de soins à prendre des décisions éclairées concernant l'adéquation des interventions sanitaires.²

Tous les dispensateurs de soins qui évaluent et traitent des patients tuberculeux doivent reconnaître que non seulement ils administrent des soins à des individus mais encore, qu'ils ont une importante fonction de santé publique.

Les principes de base pour la mise en œuvre du traitement des personnes ayant ou soupçonnées d'avoir la tuberculose sont les mêmes dans le monde entier : un diagnostic doit être fait sans délai et avec précision ; un traitement standardisé avec des régimes thérapeutiques dont l'efficacité est prouvée doit être prescrit avec soutien et supervision appropriés des malades ; la réponse au traitement doit être suivie de près ; et les responsabilités essentielles vis-à-vis de la santé publique doivent être assumées. Un diagnostic sans délai et précis ainsi qu'un traitement efficace sont des éléments non seulement essentiels aux bonnes pratiques de soins au patient, mais encore, des éléments clés de la réponse des autorités sanitaires à la tuberculose et la pierre angulaire de la lutte contre de la tuberculose. Ainsi, tous les dispensateurs de soins qui entreprennent l'évaluation et le traitement des patients atteints de tuberculose doivent reconnaître qu'ils administrent non seulement des soins à une personne mais aussi, qu'ils remplissent une fonction de santé publique importante impliquant un haut niveau de responsabilité envers la communauté et le patient à titre individuels. L'adhésion aux standards du présent document permettra de prendre ces responsabilités.

Audience

Les *Standards* concernent tous les dispensateurs de soins, des secteurs public et privé, qui donnent des soins à des personnes atteintes de tuberculose confirmée ou ayant des symptômes et des signes suggérant la tuberculose. En général, les dispensateurs de soins des programmes de lutte antituberculeuse nationaux qui suivent les directives internationales existantes sont en conformité avec les *Standards*. Toutefois, dans de nombreux cas (décrits dans la section Justification), les cliniciens (à la fois du secteur public et privé) qui ne font pas partie d'un programme de lutte antituberculeuse manquent de directives et de moyens d'évaluation systématique des résultats fournis par les programmes de lutte antituberculeuse nationaux et, fréquemment, ne seraient pas en conformité avec les *Standards*. Ainsi, bien que les dispensateurs de soins agissant dans le cadre des programmes antituberculeux publics ne soient pas dispensés d'adhérer aux *Standards*, les dispensateurs de soins ne participant pas à ces programmes constituent la principale cible visée. Il faut souligner cependant qu'il peut être nécessaire que les programmes nationaux et locaux de lutte contre la tuberculose mettent au point de règles et de procédures permettant aux dispensateurs de soins hors programme d'adhérer aux *Standards*. Ces arrangements peuvent s'avérer nécessaires, par exemple, pour faciliter la supervision du traitement et l'investigation des contacts.

Outre les dispensateurs de soins et les programmes nationaux de lutte antituberculeuse, les patients et les populations locales font partie des cibles visées. Les patients sont de plus en plus conscients de ce que leurs soins doivent répondre à des critères de haut niveau et s'attendent à ce qu'il en soit ainsi, comme c'est écrit dans la *Charte des patients pour le traitement de la tuberculose (Charte)*. Ayant des standards qui sont communément acceptés, les patients peuvent évaluer la qualité des soins qui leur sont prodigués. Assurer de bons soins aux malades tuberculeux est aussi dans l'intérêt de la communauté. La contribution de la communauté aux soins des sujets atteints et à la lutte antituberculeuse est de plus en plus importante pour promouvoir la prise de conscience de la maladie par le public, soutenir le patient durant son traitement, encourager l'obser-

Les Standards sont également prévus pour accompagner et étayer la Charte des patients pour le traitement de la tuberculose.

vance, réduire la stigmatisation associée à la tuberculose et exiger que les dispensateurs de soins locaux adhèrent à un standard de soins de la tuberculose de haut niveau.³ La communauté s'attend à ce que les soins donnés aux patients tuberculeux soient conformes au standard reconnu.

Champ d'application

Trois catégories d'activités sont concernées par les *Standards* : le diagnostic, le traitement et les responsabilités de tous les dispensateurs de soins vis-à-vis de la santé publique. Les méthodes de prévention spécifiques, la qualité des laboratoires et les standards du personnel sont hors champ du standard. Les *Standards* ont pour but de compléter les programmes nationaux et locaux de lutte contre la tuberculose qui sont en accord avec les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Ils ne sont pas destinés à remplacer les directives locales et ont été rédigés pour s'adapter aux différences des pratiques locales. Ils sont basés sur l'idée selon laquelle le bon traitement clinique de chaque patient atteint ou soupçonné d'être atteint de tuberculose participe à la lutte antituberculeuse au niveau de l'ensemble de la population. Une approche équilibrée soulignant l'importance des soins individuels et les principes de santé publique pour la lutte antituberculeuse est essentielle pour réduire la souffrance et les pertes économiques résultant de la tuberculose.

Pour répondre aux exigences des *Standards*, il sera nécessaire de mettre au point des méthodes et des stratégies (directives) en fonction des circonstances et des pratiques locales, et en collaboration avec les autorités sanitaires nationales. Il existe de nombreuses situations dans lesquelles le niveau des soins peut, et devrait, aller au-delà de ce qui est spécifié dans les *Standards*. Les conditions, les pratiques et les ressources locales détermineront également jusqu'à quel point il peut en être ainsi.

Les *Standards* sont également prévus pour accompagner et étayer la *Charte* des patients pour le traitement de la tuberculose (<http://www.worldcouncil.org>) mise au point en tandem avec les *Standards*. La *Charte* précise les droits et les responsabilités des patients et servira à établir un ensemble de standards du point de vue du patient, définissant ce que le patient doit attendre des dispensateurs de soins et ce que ces derniers doivent attendre des patients.

Il y a plusieurs domaines importants qui ne sont pas abordés par les *Standards*. Leur exclusion ne signifie pas qu'ils n'ont pas d'importance, mais au contraire, qu'ils sont au-delà du champ d'application du présent document. Les *Standards* ne traitent pas le sujet extrêmement important de l'accès global aux soins. Il est évident que si les soins ne sont pas disponibles, il n'y a pas de raison d'en discuter la qualité. En outre, de nombreux facteurs empêchent l'accès aux soins même si ces derniers sont disponibles : la pauvreté, le sexe, la stigmatisation et les conditions géographiques sont des facteurs primordiaux qui interfèrent avec la recherche ou l'obtention de soins. De plus, si les habitants d'une région donnée ressentent la qualité des soins prodigués par les installations locales comme inférieure aux normes, ils s'abstiendront de venir s'y faire soigner. Cette perception de qualité est l'une des composantes de l'accès aux soins qui sera traitée par l'adhésion aux *Standards*.¹

De même, les *Standards* ne traitent pas de la nécessité de disposer d'un programme de lutte antituberculeuse nationale efficace et raisonnable. Les besoins pour de tels programmes sont décrits dans de nombreuses recommandations internationales émanant de l'OMS, des Centres pour le dépistage, le contrôle et la prévention des maladies des États-Unis (CDC) et de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (L'Union). Le fait de disposer d'un programme de lutte efficace au niveau national ou local, en liaison avec des dispensateurs de soins hors du programme, permet la circulation bidirectionnelle de l'information, notamment la déclaration des cas, les consultations, l'orientation des patients, la dispensation des médicaments ou des services tels que la supervision/le soutien des patients en traitement du secteur privé, et l'investigation des contacts. En outre, le programme peut être l'unique source de services de laboratoire pour le secteur privé.

En assurant les soins aux patients atteints ou soupçonnés d'être atteints de tuberculose, les cliniciens et les personnes responsables des établissements de soins doivent prendre des mesures pour prévenir l'éventuelle transmission de *M. tuberculosis* au personnel de santé et aux autres patients en appliquant les directives locales, nationales ou internationales pour la lutte contre l'infection. Ceci est particulièrement vrai dans des régions ou pour des populations spécifiques où la prévalence de l'infection par le VIH est élevée. Des recommandations détaillées sont incluses dans les directives de l'OMS pour la prévention de la tuberculose dans les établissements de soins dans les pays aux revenus limités, et dans les directives du CDC pour la prévention de la transmission de *M. tuberculosis* dans les établissements de soins.^{4,5}

Les *Standards* doivent être considérés comme un document dynamique qui sera révisé en fonction de l'évolution de la technologie, des ressources et des circonstances. Tels qu'ils sont rédigés, les *Standards* sont présentés dans le contexte de ce qui est généralement estimé réalisable à présent ou dans l'avenir proche. Au sein des *Standards*, on peut établir des priorités qui favoriseront les améliorations progressives appropriées. Par exemple, plutôt que de s'attendre à la mise en œuvre totale de tous les éléments diagnostiques à la fois, il faut établir des priorités basées sur les circonstances et les possibilités locales. En poursuivant cet exemple, lorsque les examens microscopiques de l'expectoration deviennent faisables partout, la première priorité est la mise en route de la culture de l'expectoration des sujets suspects de tuberculose mais dont les examens microscopiques de l'expectoration sont négatifs, surtout dans les régions à forte prévalence du VIH. La seconde priorité consisterait à faire des cultures et des tests de sensibilité aux antituberculeux pour les patients à risque élevé de tuberculose à bacilles résistants. Une troisième priorité consisterait à faire des cultures pour toutes les suspects de tuberculose. Dans certains endroits, une quatrième priorité serait de tester la sensibilité aux souches de *M. tuberculosis* isolées des patients ne répondant pas au traitement standardisé et, finalement, des souches initiales de tous les patients.

Justification

Bien que des progrès importants aient été réalisés au cours de la dernière décennie dans le développement et la mise en œuvre des stratégies nécessaires à la lutte efficace contre la maladie, la tuberculose reste un énorme et croissant problème de santé au niveau

mondial.⁶⁻⁹ Un tiers de la population mondiale est infectée par *M. tuberculosis*, principalement dans les pays en voie de développement où on trouve 95% des cas.⁸ En 2003, il y a eu environ 8,8 millions de nouveaux cas de tuberculose, dont 3,9 millions à frottis d'expectoration positifs, donc fortement infectieux.^{6,7} Le nombre de cas de tuberculose survenant chaque année continue à augmenter, bien que le taux d'augmentation ralentisse. Dans la région Afrique de l'OMS, le nombre des cas de tuberculose continue à augmenter en raison de l'épidémie VIH dans les pays sub-sahariens et de l'absence ou de la médiocrité des services de santé de base dans certaines parties de cette région.^{6,7} En Europe de l'est, après un décennie d'augmentations, le nombre de cas a récemment atteint un plateau, les augmentations étant attribuées à l'effondrement de l'infrastructure des systèmes de santé publique, à l'augmentation de la pauvreté et à d'autres facteurs socio-économiques, l'ensemble étant encore compliqué par la forte prévalence des tuberculoses à bacilles résistants.^{6,7,9} Dans de nombreux autres pays, étant donnée l'insuffisante mise en oeuvre des soins et de mesures effectives de la lutte antituberculeuse, le nombre de cas est, soit stagnant, soit en régression plus lente qu'escomptée. Ceci est particulièrement vrai dans les groupes à haut risque tels que les personnes séropositives pour le VIH, les sans-abri, les prisonniers et les immigrants récents. L'échec des mesures entreprises pour abaisser plus rapidement l'incidence de la tuberculose, au moins en partie, tient au manque d'engagement total des prestataires de soins des programmes de lutte non tuberculeux à donner des soins de première qualité en coordination avec les programmes de lutte nationaux et locaux.

Il est bien connu que de nombreux prestataires sont impliqués dans le diagnostic et le traitement de la tuberculose.¹⁰⁻¹³ Les guérisseurs traditionnels et les médecins généralistes et spécialistes, le personnel infirmier, les responsables des programmes cliniques, les médecins du corps enseignant, les praticiens non agréés, les médecins privés, les praticiens de la médecine parallèle et les organismes communautaires, entre autres, jouent tous un rôle dans le traitement de la tuberculose et, par conséquent, dans la lutte contre la tuberculose. En outre, d'autres prestataires du secteur public, tels que le personnel des prisons, des hôpitaux militaires ou des établissements ou hôpitaux publics évaluent régulièrement des personnes suspectes de tuberculose et traitent les patients qui sont atteints de la maladie.

On sait peu de chose sur l'adéquation des soins dispensés par les prestataires non participants au programme, mais il est évident, d'après les études menées dans différentes parties du monde, que la qualité des soins prodigués pour la tuberculose est très variable et que la mauvaise qualité continue à contrecarrer les mesures prises mondialement pour la lutte contre la tuberculose.¹¹ Une évaluation récente de la situation mondiale qui a fait l'objet d'un rapport de l'OMS suggère que les retards dans le diagnostic sont courants.¹² Le retard était plus souvent dans l'établissement du diagnostic que dans la recherche de soins, bien que les deux éléments soient importants.¹⁴ Cette étude et d'autres encore, indiquent aussi que les cliniciens, en particulier ceux qui travaillent dans le secteur privé de la santé, s'écartent souvent des standards internationalement recommandés pour la prise en charge de la tuberculose.^{11,12} Ces écarts comprennent : l'usage insuffisant des examens microscopiques d'expectorations à des fins de diagnostic, associé en général à une confiance excessive dans la radiographie ; des traitements antituberculeux non re-

commandés, avec des associations incorrectes de médicaments et des erreurs de posologie et de durée du traitement ; et le manque de supervision et de contrôle de l'adhésion au traitement.^{11,12,15-21} On constate souvent une trop grande confiance dans des tests diagnostiques non validés ou inappropriés, tels que les tests sérologiques, souvent de préférence aux examens bactériologiques conventionnels.

Globalement, ces constatations soulignent les défauts dans la pratique des soins conduisant à des traitements de la tuberculose de qualité inférieure à la norme pour des populations qui, malheureusement, sont les plus vulnérables à la maladie et les moins capables de supporter les conséquences de tels échecs du système. Toute personne dans le monde qui ne peut accéder à des soins médicaux de qualité doit être considérée comme vulnérable à la tuberculose et à ses conséquences.¹ De même, toute communauté qui ne peut bénéficier du tout ou de façon inadéquate d'un diagnostic et d'un traitement appropriés de la tuberculose, est une communauté vulnérable.¹ Le développement des *Standards* est une tentative de réduire la vulnérabilité des personnes et des communautés à la tuberculose par la promotion de soins de haute qualité pour les personnes ayant ou suspectes d'avoir la tuberculose.

Documents associés et de référence

Les *Standards* décrits dans le présent document sont complémentaires à deux autres importants documents associés. Le premier, la *Charte des patients pour le traitement de la tuberculose* (<http://www.worldcarecouncil.org>), établit les droits et les responsabilités des patients et a été rédigé en tandem avec le présent document. Le second est le jeu de standards, *TB/MDR-TB Standards (TB/TB à bacilles multi-résistants)* (<http://www.icn.ch/tb/standards.htm>), mis au point par le Conseil international du personnel infirmier qui définit en détail les missions essentielles et les responsabilités du personnel infirmier pour les soins et la lutte contre la tuberculose. Comme source unique de référence pour de nombreuses pratiques à suivre pour le traitement de la tuberculose, nous renvoyons le lecteur à l'ouvrage suivant : *Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring (La tuberculose d'après Toman : dépistage, traitement et surveillance)* (2ème édition).²²

Il y a de nombreuses directives et recommandations relatives à divers aspects des soins et de la lutte contre la tuberculose. (Pour en obtenir la liste, consulter le site <http://www.nationaltbcenter.edu/international/>.) Ces nombreux documents forment la base des *Standards*. En particulier, nous nous sommes appuyés sur les directives acceptées par la plupart en raison de la manière dont elles ont été établies et parce qu'elles sont d'usage courant. Cependant, les directives existantes, bien que reposant implicitement sur des standards, ne donnent pas de standards précisant le niveau acceptable des soins d'une manière telle que les patients eux-mêmes, les populations et les autorités sanitaires puissent évaluer l'adéquation des soins.

Pour valider les *Standards*, nous avons plutôt cité des résumés, des méta-analyses et des revues systématiques ayant étudié les résultats des données de base que nous référer aux données de base elles-mêmes. Dans tout le document nous avons employé la terminologie recommandée dans les « Revised International Definitions in Tuberculosis Control » (« Révisions des définitions internationales pour la lutte contre la tuberculose »).²³

catégorie de tuberculose possible du fait de la présence d'une toux non expliquée pendant 2 à 3 semaines.²⁶ D'autres études ont montré que 4 à 10% des adultes venus se consulter dans un établissement de soins dans les pays en voie de développement avaient une toux persistante depuis plus de 2 à 3 semaines.²⁷ Ce pourcentage varie quelque peu, selon que l'on questionne activement les patients sur la présence de la toux. Les signes respiratoires constituent donc une partie substantielle des raisons pour lesquelles les patients se présentent aux services de santé de base.^{26, 27}

Les données en provenance de l'Inde, d'Algérie et du Chili indiquent que le pourcentage de patients avec examen microscopique positif de l'expectoration augmente au fur et à mesure que la durée de la toux augmente de 1 à 2 semaines jusqu'à 3 à 4 et plus de 4 semaines.²⁸ Cependant, dans ces études, la prévalence de tuberculose était appréciable même chez les patients qui toussaient depuis moins longtemps. Une évaluation plus récente en Inde a montré qu'en appliquant un seuil de ≥ 2 semaines pour le recueil sans délai de l'expectoration, le nombre de cas suspects de tuberculose augmentait de 61%, mais plus important encore, que le nombre de cas de tuberculose identifiés était de 46% supérieur à celui obtenu avec un seuil de >3 semaines.²⁹ Les résultats suggèrent aussi que la recherche active de la toux dans toutes les consultations pour adultes peut augmenter le nombre de cas ; 15% des patients qui ont spontanément indiqué avoir de la toux avaient des frottis positifs, mais surtout, 7% des patients qui n'avaient pas spontanément déclaré leur toux mais qui ont admis en avoir une depuis ≥ 2 semaines avaient des frottis positifs.²⁹

Le choix d'un seuil de 2 à 3 semaines est un compromis évident et il faut reconnaître que, bien que ce seuil réduise la charge des consultations et des laboratoires, certains cas risquent de ne pas être détectés. Chez les patients ayant une toux chronique, la proportion des cas attribuables à la tuberculose dépend de la prévalence de la tuberculose dans la communauté.²⁷ Dans les pays à faible prévalence de la tuberculose, la cause de la toux est probablement autre que la tuberculose. Inversement, dans les pays à forte prévalence, la tuberculose sera l'un des diagnostics principaux à considérer, ainsi que l'asthme, la bronchite et les broncheectasies, fréquents dans de nombreuses régions.

Dans l'ensemble, en ciblant les adultes et les enfants avec toux chronique, la probabilité d'identifier les patients atteints de tuberculose pulmonaire est maximisée. Malheureusement, plusieurs études indiquent que tous les patients avec des symptômes respiratoires ne sont pas correctement examinés pour la tuberculose.^{12,15,17-20,30} Ces carences font manquer le dépistage précoce de la tuberculose, et ont pour effet d'aggraver la maladie des patients et de favoriser la transmission de *M. tuberculosis* aux membres de la famille et de la communauté.

STANDARD 2. Tous les patients (adultes, adolescents et enfants capables d'expectoration) soupçonnés d'avoir une tuberculose pulmonaire doivent avoir au moins deux, et de préférence trois, examens microscopique de l'expectoration. Lorsque ceci est possible, il faut obtenir au moins un prélèvement d'expectoration tôt le matin.

Résumé des justifications et des preuves



Pour asseoir le diagnostic de tuberculose, il faut tout faire pour identifier l'agent étiologique de la maladie. Un diagnostic microbiologique ne peut être confirmé que par l'isolement en culture de bacilles du complexe *M. tuberculosis* (ou dans des circonstances appropriées, par l'identification de séquences d'acide nucléique spécifiques dans un prélèvement clinique) provenant d'un des sites suspects de maladie. En pratique, cependant, la mise en culture n'est pas couramment faisable dans de nombreux environnements aux ressources limitées. Heureusement, l'examen microscopique d'expectoration après coloration est faisable presque partout, et le diagnostic de la tuberculose est très vraisemblable en cas de mise en évidence de bacilles acido-alcoolo-résistants au microscope. Dans pratiquement toutes les régions à forte prévalence, la mise en évidence de bacilles acido-alcoolo-résistants dans les frottis colorés d'expectoration

est hautement spécifique, et constitue l'équivalent d'un diagnostic confirmé. Outre le fait d'être hautement spécifique du complexe *M. tuberculosis*, la mise en évidence de bacilles acido-alcoolo-résistants à l'examen microscopique est particulièrement importante pour trois raisons : c'est la méthode la plus rapide pour déterminer si une personne est atteinte de tuberculose ; elle identifie les personnes à risque élevé de décès dû à la maladie* ; et elle identifie les transmetteurs les plus probables de la maladie.

Habituellement, ce sont les systèmes de santé nationaux (programmes nationaux de lutte contre la tuberculose [PNT] ou autres) qui doivent assurer l'accès facile des dispensateurs de soins et des patients aux laboratoires de microbiologie. De plus, il est crucial que ces laboratoires participent à des contrôles de qualité et offrent des programmes d'amélioration de la qualité. Les contrôles de qualité sont en général pris en charge par un système administratif (normalement par le PNT).

Sans évaluation diagnostique appropriée avant le début du traitement, les patients sont exposés aux risques d'un traitement inutile ou mal adapté. En outre, une telle approche peut retarder le bon diagnostic et le traitement approprié. Ce standard s'applique aux adultes, aux adolescents et aux enfants. Avec des explications et une supervision adéquates, on peut obtenir des prélèvements d'expectoration chez de nombreux enfants âgés de 5 ans et plus. On peut souvent obtenir des prélèvements d'expectoration chez les adolescents, bien qu'ils soient souvent classés parmi les enfants, au moins jusqu'à l'âge de 15 ans. L'âge seul n'est donc pas une raison suffisante pour ne pas obtenir un prélèvement d'expectoration chez un enfant ou un adolescent.

Le défaut d'évaluation diagnostique appropriée avant d'entreprendre un traitement peut exposer le patient à des risques de traitement inutiles ou inappropriés et sans avantage, et peut retarder le diagnostic exact ainsi que le traitement adéquat.

* Il faut noter que chez les personnes séropositives pour le VIH, le taux de mortalité est plus élevé chez les patients atteints de tuberculose cliniquement diagnostiquée ayant des frottis d'expectoration négatifs que chez les patients séropositifs pour le VIH ayant des frottis d'expectoration positifs.³¹⁻³³

Les informations résumées ci-dessous donnent les résultats de diverses méthodes de recueil, de traitement et d'examen de l'expectorations. La mise en pratique des connaissances et des directives doit être guidée par les conditions locales.

Le nombre optimal de prélèvements d'expectoration pour porter un diagnostic a été examiné dans de nombreuses études. Un examen récent de données provenant d'un certain nombre de sources a montré que le premier prélèvement était positif, en moyenne, chez environ 83% à 87% de tous les patients à examen microscopique positif, que 10% à 12% des patients étaient positifs au deuxième prélèvement et 3 à 5% de patients supplémentaires étaient positifs au troisième prélèvement.³⁴ L'examen systématique et rigoureux de 41 études sur ce sujet a abouti à une répartition des résultats très semblable : environ 13% de cas à frottis positifs détectés au second prélèvement, et 4% de tous les cas de frottis positifs au troisième prélèvement.³⁵ Dans les études où la culture était utilisée comme standard de référence, la progression du rendement en sensibilité était de 9% au second prélèvement et 4% au troisième.³⁵

Une ré-analyse récente des données d'une étude portant sur 42 laboratoires dans quatre pays à forte endémie a montré que le rendement du troisième frottis était de l'ordre de 0,7% à 7,2%.³⁶ Il apparaît donc que pour le diagnostic de la tuberculose, il faut obtenir au moins deux prélèvements. Dans certains endroits, pour des raisons de pratique et logistique, un troisième prélèvement peut s'avérer utile, mais l'examen de plus de trois prélèvements est d'un rendement très limité.³⁵ Toutefois, un troisième prélèvement est utile comme confirmation quand un seul des deux premiers prélèvements avait été positif. L'idéal serait que les résultats de l'examen microscopique des expectorations soient envoyés au clinicien dans un délai maximum d'un jour ouvrable suivant la date d'envoi du prélèvement. L'heure du recueil de prélèvement est également important. Le rendement des prélèvements recueillis tôt le matin (crachats de la nuit entière) paraît être le meilleur.^{35,37-39} Bien qu'il ne soit pas toujours facile de recueillir les prélèvements que le petit matin, au moins l'un d'eux devrait être obtenu tôt le matin.

Diverses méthodes ont été utilisées pour améliorer les performances de l'examen microscopique des frottis d'expectoration.⁴⁰⁻⁴² En général, la sensibilité de la microscopie (comparée à celle de la culture) est plus élevée après concentration par centrifugation et/ou sédimentation (normalement après traitement par des produits chimiques tels que l'eau de Javel, NaOH et NaLC) ou les deux, par comparaison à l'examen microscopique du frottis direct (non concentré). L'analyse systématique et approfondie de 83 études portant sur l'efficacité de diverses méthodes physiques et/ou chimiques de concentration et de traitement de l'expectoration avant examen microscopique, a montré que, comparée au direct, la concentration augmentait la sensibilité de 15% à 20%.⁴⁰ La concentration de l'expectoration a donc des avantages démontrés mais elle présente aussi des inconvénients. La centrifugation est plus complexe, nécessite de l'électricité et peut augmenter le risque de contamination du personnel de laboratoire. Par conséquent, dans les pays à faibles revenus, il n'est pas évident que les avantages l'emportent sur les inconvénients.

L'examen microscopique par fluorescence, dans lequel la coloration à base d'auramine rend les bacilles acido-alcool-résistants fluorescents sur fond sombre, est très utilisé dans de nombreuses régions du monde. L'étude systématique dans laquelle le rendement de l'examen microscopique direct de frottis d'expectoration après coloration fluo-

rescente était comparée à la coloration de Ziehl-Neelsen, avec les résultats de la culture comme référence, montre que l'examen microscopique par fluorescence est la méthode la plus sensible.⁴¹ Ces résultats ont été vérifiés par l'analyse systématique de 43 études. Cette analyse a montré que la microscopie par fluorescence était en moyenne 10% plus sensible que la microscopie ordinaire.⁴² La spécificité de la microscopie sous fluorescence était comparable à celle de la coloration de Ziehl-Neelsen. L'augmentation de sensibilité, associée à l'absence ou la quasi absence de perte de spécificité, fait de l'examen microscopique sous fluorescence une méthode plus précise, bien que son coût plus élevé et sa plus grande complexité puissent la rendre moins applicable dans certaines régions. Pour cette raison, la coloration fluorescente doit probablement être réservée aux centres disposant de techniciens de laboratoire formés et expérimentés, où un grand nombre de prélèvements sont examinés chaque jour et où il y a un programme de contrôle de qualité.

STANDARD 3. Pour tous les patients (adultes, adolescents et enfants) soupçonnés d'avoir une tuberculose extra-pulmonaire, il faut obtenir des prélèvements des sites soupçonnés d'être atteints pour examen microscopique et, lorsque les moyens et les ressources le permettent, pour culture et examen histopathologique.



Résumé des justifications et des preuves

La tuberculose extra-pulmonaire (sans localisation pulmonaire associée) représente 15% à 20% des cas de tuberculose dans les populations avec faible prévalence d'infection par le VIH. Dans les populations avec forte prévalence d'infection par le VIH, la proportion des cas de tuberculose extra-pulmonaire est plus forte. Étant donné qu'il peut être difficile d'obtenir des prélèvements adéquats des sites atteints, la confirmation bactériologique est souvent plus difficile pour la tuberculose extra-pulmonaire que pour la tuberculose pulmonaire. Malgré les difficultés, le principe de base selon lequel la confirmation bactériologique du diagnostic doit être recherchée tient toujours. Comme il y a en général moins de bacilles tuberculeux dans les sites extra-pulmonaires, la mise en évidence de bacilles acido-alcool-résistants par examen microscopique des prélèvements de ces sites est moins fréquente et la mise en culture est plus importante. Par exemple, l'examen microscopique du liquide pleural dans la pleurésie tuberculeuse ne détecte des bacilles acido-alcool-résistants que dans environ 5% à 10% des cas, et le rendement diagnostique est aussi faible dans la méningite tuberculeuse. Étant donné le faible rendement de l'examen microscopique, la culture et l'examen histopathologique des produits biologiques obtenus, par exemple, par biopsie à l'aiguille d'un ganglion lymphatique, sont des examens diagnostiques importants. En outre des prélèvements portant sur les sites suspects, l'examen des crachats et la radiographie pulmonaire peuvent être utiles, surtout chez les patients séropositifs pour le VIH chez qui la tuberculose infra-clinique est fréquente.⁴³

Chez les patients atteints d'une maladie grave ou d'évolution rapide compatible avec la tuberculose, il ne faut pas retarder le début du traitement pour attendre les résultats des examens microbiologiques. Le traitement doit commencer sans attendre les résultats, puis modifié, le cas échéant, en fonction des résultats microbiologiques.

Bien que des spécimens appropriés soient difficiles à obtenir, la confirmation bactériologique d'un diagnostic de tuberculose extra-pulmonaire doit être recherchée.

STANDARD 4 Il faut faire des examens microbiologiques de l'expectoration pour toute personne avec images suspectes de tuberculose à la radiographie pulmonaire.

Résumé des justifications et des preuves



La radiographie pulmonaire est un moyen sensible mais non spécifique de dépistage de la tuberculose.⁴⁴ L'examen radiographique (ou radioscopique) du thorax ou d'autres sites suspects de maladie peut être utile pour identifier les personnes à examiner plus à fond. Cependant, on ne peut pas faire le diagnostic de tuberculose uniquement par la radiographie. Le diagnostic de la tuberculose ne peut pas se fonder seulement sur la radiographie pulmonaire sans risque d'erreurs par excès ou par défaut. Dans une étude menée en Inde, sur 2.229 consultants examinés par radiophotographie, 227 ont été classés comme tuberculeux selon le critère radiographique.^{45,46} Parmi ces 227, 81 (36%) avaient des cultures d'expectoration négatives ; chez les 2.002 restants, 31 (1,5%) avaient des cultures positives. Si l'on examine ces résultats du point de vue de la sensibilité de la radiographie pulmonaire, 32 cas (20%) sur les 162 à culture positive auraient été manqués par la radiographie. Compte tenu de ces résultats

et d'autres aussi, il est clair que l'examen radiographique seul n'est pas acceptable pour diagnostiquer la tuberculose.

La radiographie pulmonaire est utile pour les personnes à examen microscopique de l'expectoration négatif pour trouver des arguments en faveur de tuberculose pulmonaire ou d'autres anomalies responsables des symptômes. En ce qui concerne la tuberculose, l'examen radiographique est le plus utile lorsqu'on l'applique dans le cadre d'une méthode d'approche systématique des personnes dont les symptômes et/ou les résultats suggèrent la tuberculose mais qui ont des frottis d'expectoration négatifs. (Voir le Standard 5.)

Un diagnostic de tuberculose ne peut pas être établi par la radiographie seule.

STANDARD 5. Le diagnostic de tuberculose pulmonaire à frottis d'expectoration négatif doit être basé sur les critères suivants : au moins trois frottis d'expectoration négatifs (notamment, au moins un échantillon prélevé tôt le matin) ; des images radiographique pulmonaire compatibles avec la tuberculose ; et pas de réponse à un traitement d'essai par antibiotiques à large spectre. (REMARQUE : étant donné que les fluoroquinolones sont actives contre les bacilles du complexe *M. tuberculosis* et peuvent entraîner une amélioration transitoire chez les malades tuberculeux, il faut les éviter.) Chez ces patients, si les moyens permettent la mise en culture, il faut faire des cultures de l'expectoration. Chez les personnes qui sont ou que l'on soupçonne d'être séropositives pour le VIH, l'évaluation diagnostique doit être faite sans délai.

Résumé des justifications et des preuves

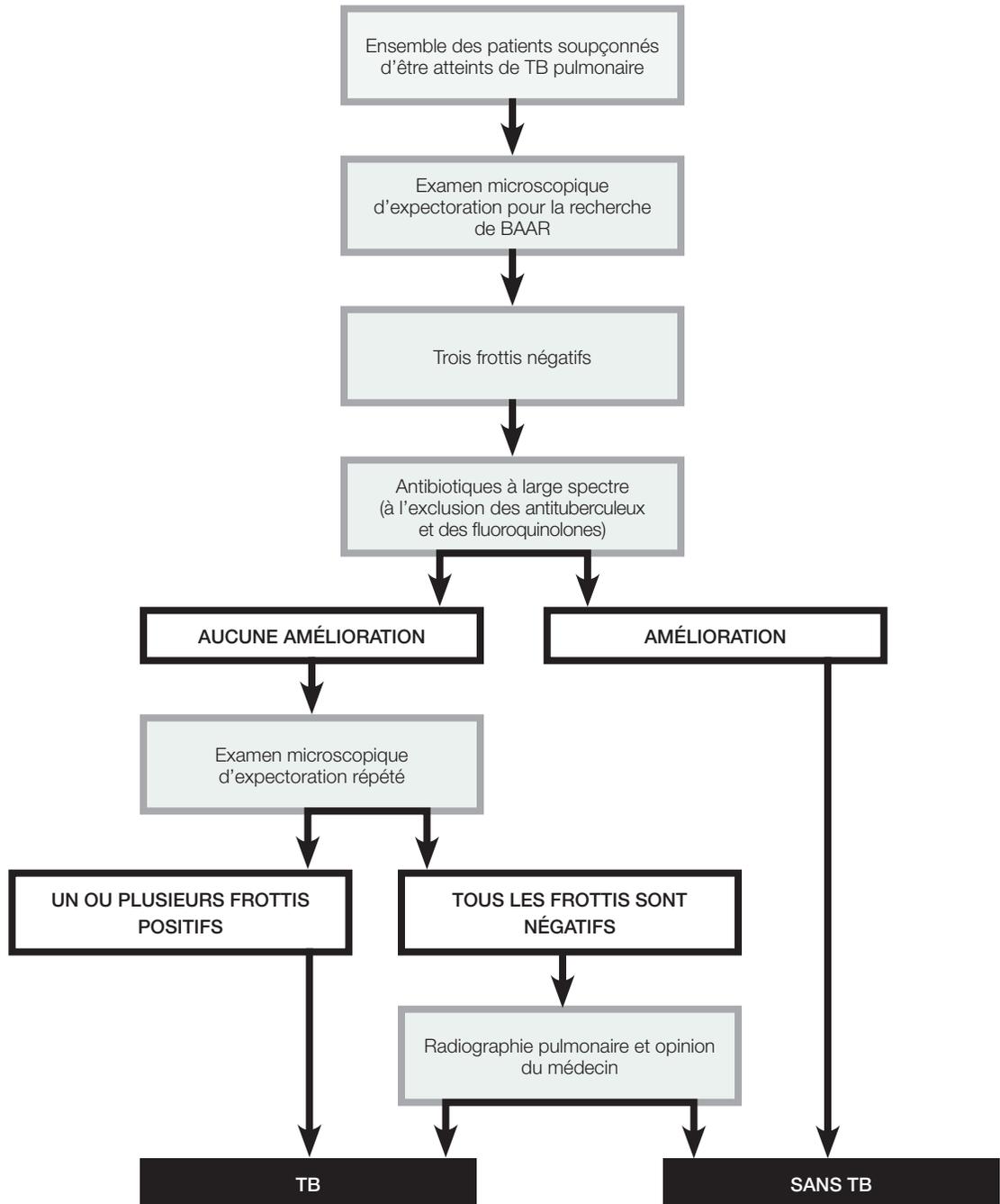
Le diagnostic de « tuberculose à frottis d'expectoration négatif » pose un dilemme difficile à résoudre. Comme indiqué ci-dessus, en moyenne, l'examen microscopique de l'expectoration n'a qu'une sensibilité de 50% à 60% par rapport à la culture. Néanmoins, compte tenu de la nature non spécifique des symptômes de tuberculose et de la multiplicité d'autres pathologies pouvant être la cause de la maladie du patient, il est important d'être rigoureux dans le diagnostic de tuberculose chez un patient dont au moins trois prélèvements d'expectoration sont négatifs. Cette approche systématique est cruciale parce que les patients à la fois séropositifs pour le VIH et tuberculeux ont souvent des frottis d'expectoration négatifs et parce que dans ce groupe il existe un large spectre de diagnostics possibles (y compris la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* et les infections des voies aériennes basses, bactériennes et fongiques). Il est cependant important de bien peser l'approche diagnostique systématique de la tuberculose pour éviter les erreurs par excès et par défaut, et aussi pour traiter sans délai un patient atteint d'une maladie qui progresse rapidement. L'erreur par excès lorsque la maladie a une cause autre que la tuberculose retarde le bon diagnostic et le bon traitement, tandis que l'erreur par défaut risque d'aggraver la tuberculose et entraîner l'invalidité et même le décès, ainsi que la transmission persistante de bacilles tuberculeux. En asseyant son diagnostic sur les trois critères ci-dessus, un clinicien qui décide un traitement complet par chimiothérapie antituberculeuse doit déclarer le malade aux autorités sanitaires (selon la description du Standard 17) comme un cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative.

On a proposé un certain nombre d'algorithmes de diagnostic systématique de la tuberculose à microscopie négative, bien qu'aucun d'eux n'ait été réellement validé sur le terrain.^{47,48} En particulier, on manque de données et d'expériences sur lesquelles baser l'approche diagnostique de la tuberculose à microscopie négative chez les sujets séropositifs pour le VIH. La Figure 1 est une modification effectuée à partir d'un algorithme proposé par l' Organisation mondiale de la santé (OMS) et qui est inclus à titre d'exemple d'approche systématique.²⁴ Il faut reconnaître que, fréquemment, les étapes de l'algorithme ne sont pas suivies de manière séquentielle par un seul dispensateur de soins. Il faut regarder l'algorithme comme une approche diagnostique incorporant les éléments principaux de la démarche diagnostique et comme un cadre pour cette démarche.

Plusieurs points concernant l'algorithme méritent une attitude de prudence. En premier

FIGURE 1.

Approche illustrée du diagnostic de tuberculose pulmonaire à frottis d'expectoration négatif.²⁴



BAAR = bacilles acido-alcool-résistants

TB = tuberculose

Source : Document OMS modifié, 2003²⁴

lieu, l'achèvement de toutes les étapes exige beaucoup de temps ; il ne faut donc pas tenter ceci sur les patients dont la maladie s'aggrave rapidement. Ceci est particulièrement vrai chez les patients séropositifs pour le VIH chez qui la tuberculose peut évoluer rapidement. En second lieu, plusieurs études ont montré que les patients atteints de tuberculose pouvaient répondre, au moins transitoirement, à des antibiotiques à large spectre.⁴⁹⁻⁵² De toute évidence, une telle réponse va retarder le diagnostic de tuberculose. Les fluoroquinolones sont, en particulier, bactéricides pour les bacilles du complexe *M. tuberculosis*. La monothérapie empirique par les fluoroquinolones des infections des voies respiratoires a été associée à des retards dans le début d'un traitement antituberculeux approprié et l'acquisition de résistance aux fluoroquinolones.⁵³ En troisième lieu, l'approche décrite dans l'algorithme peut s'avérer très coûteuse pour le patient et le décourager de poursuivre la démarche diagnostique. Dans ces conditions, l'application d'un tel algorithme aux patients ayant au moins trois prélèvements d'expectoration négatifs à l'examen microscopique doit être faite avec souplesse. Dans l'idéal, le diagnostic de la tuberculose à frottis négatif doit être guidé par des approches validées localement, adaptées aux conditions locales.



Bien que la microscopie de l'expectoration soit la méthode de choix pour le diagnostic bactériologique, lorsque les ressources le permettent et que des laboratoires participant aux contrôles de qualité sont disponibles, il faut inclure la mise en culture dans l'algorithme pour les patients avec des frottis d'expectoration négatifs. Bien faite, la culture ajoute un niveau supplémentaire de complexité et de coût, mais augmente aussi la sensibilité, ce qui aboutit à une détection plus précoce.^{54,55}

Bien que les résultats de culture puissent ne pas être disponibles avant le début du traitement, ce dernier peut être interrompu ultérieurement si les cultures faites dans un laboratoire fiable sont négatives, si le patient n'a pas répondu au traitement et si le clinicien continue à rechercher des éléments pour un autre diagnostic.

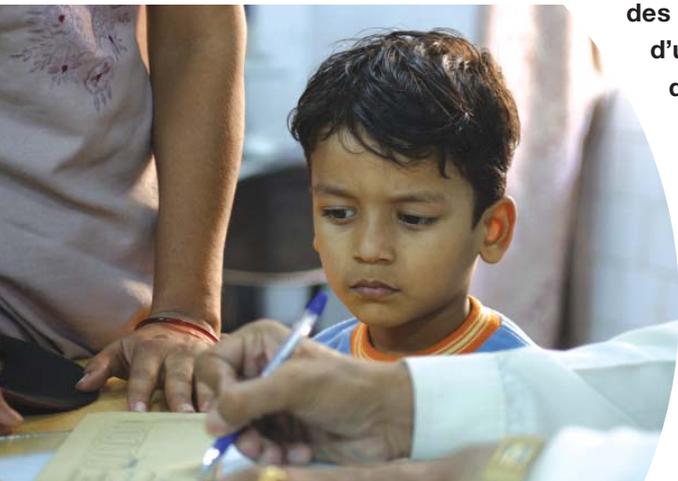
La probabilité de mise en évidence des bacilles acido-alcoolo-résistants à l'examen microscopique des frottis d'expectoration est directement liée à la teneur en bacilles de l'expectoration. La microscopie de l'expectoration a des chances d'être positive s'il y a au moins 10.000 bacilles par millilitre d'expectoration. Avec moins de 1.000 bacilles par millilitre d'expectoration, la probabilité de voir des bacilles acido-alcoolo-résistants dans l'expectoration est inférieure à 10%.^{56,57} En revanche, par culture correctement effectuée on peut détecter un nombre bien inférieur de bacilles acido-alcoolo-résistants (la limite de détection est d'environ 100 bacilles par millilitre).⁵⁴ La culture a donc une meilleure sensibilité que la microscopie et, au moins en théorie, peut augmenter le taux de dépistage des cas, bien que ceci n'ait pas été démontré dans les pays à faible revenu et incidence élevée. En outre, grâce à la culture on peut identifier l'espèce mycobactérienne en cause et faire des tests de sensibilité aux antituberculeux chez des patients suspects d'avoir une tuberculose résistante aux antituberculeux.⁵⁴ Les inconvénients de la culture sont son coût, sa complexité technique et le temps nécessaire pour avoir les résultats, ce qui retarde le diagnostic si on se base moins sur l'examen microscopique des frottis d'expectoration. En outre, le contrôle de qualité permanent est essentiel pour que les résultats de culture soient crédibles. Ces contrôles de qualité ne sont pas partout disponibles dans les pays à faible revenu.

Dans de nombreux pays, bien qu'on ne puisse faire des cultures partout, on peut en faire dans certaines régions. Les dispensateurs de soins doivent être informés des possibilités locales et utiliser les ressources de façon adéquate, surtout pour les sujets suspects de tuberculose à frottis d'expectoration négatifs et les sujets suspects de tuberculose à bacilles résistants.

Les méthodes de culture classiques utilisent des milieux solides tels que les milieux de Löwenstein-Jensen et Ogawa. Les cultures sur milieu solide sont moins délicates du point de vue technologique et les milieux peuvent être fabriqués localement. Toutefois, le temps qu'il faut pour que la culture devienne positive est bien plus long qu'avec les milieux liquides. Dans les systèmes de milieux liquides tels que le système BACTEC[®], la croissance bacillaire se mesure par le dégagement de CO₂ radioactif consécutif à l'utilisation de l'acide palmitique marqué au C-14. Le système MGIT[®] utilise aussi un milieu liquide, mais la croissance se mesure par la fluorescence dans un bouchon de silicone au fond du tube, ce qui évite la radioactivité. Le choix d'une méthode de culture pour le diagnostic de la tuberculose dépend des ressources financières, de la formation du personnel et de la réelle disponibilité des réactifs et du matériel.

Les tests d'amplification de l'acide nucléique (TAN), bien que très utilisés, n'offrent pas actuellement d'avantage majeur par rapport à la culture. Bien que les résultats puissent être obtenus plus rapidement avec ces tests qu'avec toute autre méthode de culture, le TAN n'est pas assez sensible pour exclure la tuberculose en cas de résultat négatif.⁵⁸⁻⁶³ En outre, le TAN n'est pas assez sensible pour détecter *M. tuberculosis* dans les prélèvements extra-pulmonaires.^{59-61,63} De plus, on a besoin des cultures pour les tests de sensibilité aux antituberculeux. D'autres méthodes possibles de diagnostic de la tuberculose, telles que les tests sérologiques, n'ont pas fait leurs preuves et ne doivent pas à l'heure actuelle être utilisées en pratique courante.⁵⁸

STANDARD 6. Le diagnostic de tuberculose intrathoracique (c.-à-d. pulmonaire, pleurale, et médiastinale ou ganglionnaire hilare) chez les enfants symptomatiques avec frottis d'expectoration négatifs doit être basé sur la présence d'anomalies radiographiques pulmonaires compatibles avec la tuberculose et, soit sur un ou des antécédents d'exposition à un cas infectieux, soit sur la preuve d'une infection tuberculeuse (test cutané à la tuberculine positif ou dosage de libération d'interféron gamma). Pour ces patients, si on dispose de moyens de la mise en culture, il faut obtenir des échantillons d'expectoration (par expectoration, lavage d'estomac ou induction d'expectoration) et les mettre en culture.



Par rapport aux adultes, il existe une plus forte probabilité pour que les frottis d'expectoration chez les enfants soient négatifs.

Résumé des justifications et des preuves

Chez les enfants, la tuberculose est souvent paucibacillaire et non cavitairaire mais il y a souvent des adénopathies intrathoraciques. Par conséquent, les frottis d'expectoration sont plus souvent négatifs chez les enfants que chez les adultes. Donc, la mise en culture de l'expectoration et autres prélèvements, la radiographie pulmonaire et le dépistage de l'infection tuberculeuse (généralement, le test cutané à la tuberculine) sont relativement d'une plus grande importance. Comme de nombreux enfants âgés de moins de 5 ans ne toussent pas et ne peuvent pas cracher, la culture des lavages d'estomac obtenus par sonde naso-gastrique ou l'expectoration induite ont un meilleur rendement que l'expectoration spontanée.⁶⁴

Dans plusieurs études récentes on a examiné l'efficacité de différents outils diagnostiques, de systèmes de notation et d'algorithmes pour diagnostiquer la tuberculose chez les enfants.⁶⁴⁻⁶⁷ Bon nombre de ces méthodes ne sont ni normalisées ni validées, et sont donc peu applicables. Le Tableau 1 présente l'approche diagnostique recommandée par le programme de prise en charge intégrée de la maladie infantile (IMCI) de l'OMS, qui est très utilisé dans les établissements de soins de premier niveau dans les pays à revenu faible et modéré.⁶⁸

TABLEAU 1.

Approche diagnostique de la tuberculose chez les enfants⁶⁸

Le risque de tuberculose est accru lorsqu'il existe un cas actif (tuberculose infectieuse à frottis positif) dans un foyer ou lorsqu'un enfant est malnourri, est séropositif pour le virus de l'immunodéficience humaine ou a été atteint de la rougeole quelques mois auparavant. Il faut envisager la tuberculose chez tout enfant ayant :

Les antécédents suivants :

- perte de poids inexpliquée ou défaut de croissance normale
- fièvre inexpliquée, surtout lorsqu'elle se prolonge pendant plus de deux semaines
- toux chronique
- exposition à un adulte atteint de tuberculose pulmonaire infectieuse probable ou confirmée

D'après un examen :

- du fluide dans l'un des côtés de la cavité thoracique (réduction de l'inspiration d'air, matité à la percussion)
- ganglions lymphatiques durs et tuméfiés, ou un abcès sur un ganglion lymphatique, surtout dans le cou
- signes de méningite, surtout lorsque ceux-ci se sont développés pendant plusieurs jours et que le liquide rachidien contient surtout des lymphocytes et un taux de protéines élevé
- enflure abdominale, avec ou sans masse palpable
- enflure ou déformation progressive d'un os ou d'une articulation, notamment de la colonne vertébrale

Source : Reproduit du document WHO/FCH/CAH/00.1

Standards de traitement



Le traitement de la tuberculose n'est pas seulement une affaire de santé individuelle ; c'est aussi une affaire de santé publique. Tous les dispensateurs de soins, des secteurs public et privé, qui entreprennent de traiter un patient tuberculeux doivent savoir prescrire un traitement standard, et avoir les moyens d'évaluer l'adhésion au traitement et de corriger la mauvaise observance, le cas échéant, pour que le traitement soit mené à son terme.

STANDARD 7. Tout praticien traitant un patient contre la tuberculose assume une responsabilité importante pour la santé publique. Pour remplir cette responsabilité, le praticien doit non seulement prescrire un traitement approprié mais il doit également être capable d'évaluer l'adhésion du patient à la thérapie et, le cas échéant, d'intervenir en cas de défaut d'adhésion. Ce faisant, le dispensateur de soins pourra assurer l'adhésion au traitement jusqu'à l'achèvement de celui-ci.

Résumé des justifications et des preuves

Comme écrit dans l'introduction, la meilleure manière de prévenir la transmission de la tuberculose dans la communauté est la détection des patients tuberculeux infectieux et leur traitement efficace pour assurer une guérison rapide et stable. Le traitement contre la tuberculose est par conséquent non seulement une affaire de santé individuelle (comme, par exemple, le traitement de l'hypertension ou du diabète de type II), mais aussi une affaire de santé publique. Ainsi, tous les dispensateurs de soins, des secteurs public et privé, qui entreprennent de traiter un patient tuberculeux doivent savoir prescrire un traitement standard et avoir les moyens d'évaluer l'adhésion à ce traitement ainsi que d'intervenir en cas de mauvaise observance, pour mener le traitement à son terme.⁶⁹ Les programmes nationaux de lutte antituberculeuse disposent habituellement de méthodes et d'outils pour assurer l'adhésion au traitement et, lorsqu'ils sont bien organisés, peuvent partager ces méthodes et outils avec les dispensateurs de soins hors programme. L'incapacité d'un dispensateur de soins à assurer l'adhésion au traitement pourrait se comparer, par exemple, à l'incapacité à assurer qu'un enfant reçoive toute la batterie de vaccinations dont il a

besoin. Les populations et les patients méritent d'avoir l'assurance que les dispensateurs de soins contre la tuberculose se comportent selon ce principe et appliquent le présent standard.

STANDARD 8. Tous les patients (y compris ceux qui sont séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]) qui n'ont pas été traités antérieurement doivent recevoir un traitement internationalement reconnu d'antituberculeux de première ligne à biodisponibilité connue. La phase initiale doit comporter deux mois de traitement par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol.* La meilleure phase de continuation comporte isoniazide et rifampicine administrés pendant quatre mois. L'isoniazide et l'éthambutol administrés pendant six mois est une alternative pour la phase de continuation qui peut être utilisée lorsqu'on ne peut pas évaluer l'observance, mais ce traitement est associée à un taux plus élevé d'échecs et de rechutes, surtout chez les patients séropositifs pour le VIH.

Les doses d'antituberculeux utilisés doivent être conformes aux recommandations internationales. Les associations à doses fixes de deux (isoniazide et rifampicine), trois (isoniazide, rifampicine et pyrazinamide) et quatre (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) antituberculeux sont fortement recommandées, surtout lorsqu'on ne peut pas superviser l'ingestion des médicaments.

Résumé des justifications et des preuves

Un grand nombre d'études cliniques bien conçues ont fourni les preuves scientifiques du présent standard, et plusieurs séries de recommandations de traitement basées sur ces études ont été présentées au cours des quelques dernières années.^{24,25,69} Celles-ci sont citées en référence et les données ne seront pas examinées dans ce document. Toutes ces données indiquent qu'un traitement contenant de la rifampicine constitue l'épine dorsale de la chimiothérapie antituberculeuse et que cette thérapie est hautement efficace pour le traitement de la tuberculose causée par *M. tuberculosis* sensible aux antituberculeux. Il apparaît également dans ces études que la durée minimum de traitement pour la tuberculose à frottis et/ou culture positive est de six mois. Pour que le traitement de six mois soit efficace au maximum, la thérapie doit inclure le pyrazinamide pendant la phase initiale de deux mois et la rifampicine doit être administrée pendant la totalité des six mois. Plusieurs variations dans la fréquence d'administration du médicament ont produit des résultats acceptables.^{24,25,69}

Deux examens systématiques de thérapies de moins de six mois ont montré que les traitements de durée plus courte aboutissaient à des taux de rechute élevés inacceptables.^{70,71} C'est pourquoi le standard international actuel pour la tuberculose à frottis ou culture positive est une thérapie administrée au minimum pendant six mois.^{24,69} Bien que le traitement de six mois soit l'option préférée, l'une des autres solutions possibles pour la phase de continuation du traitement consiste à prendre de l'isoniazide et de l'éthambutol pendant six mois, ce qui allonge la durée du traitement. Il faut pourtant reconnaître que ce traitement, peut-être à cause de l'administration de la rifampicine pendant une période plus courte, est associé à un taux plus élevé d'échecs et de rechutes, surtout

* On peut omettre l'éthambutol de la phase initiale de traitement pour les adultes et les enfants qui ont des frottis d'expectoration négatifs, qui n'ont pas de tuberculose pulmonaire étendue ni de forme grave de maladie extra-pulmonaire et qui sont confirmés séronégatifs pour le VIH.



Pendant les six mois de la durée du traitement, pour que celui-ci soit efficace, la thérapie doit inclure le pyrazinamide pendant les deux mois de la phase initiale, et la rifampicine doit être ajoutée pendant la totalité des six mois.

chez les patients séropositifs pour le VIH.⁷²⁻⁷⁴ Cependant, la thérapie de huit mois peut être choisie lorsqu'on ne peut pas évaluer l'adhésion au traitement pendant toute la phase de continuation.²⁴ La justification de cette méthode est que si le patient n'est pas observant, l'émergence de la résistance à la rifampicine sera minimisée. L'examen rétrospectif des résultats du traitement de la tuberculose chez les patients séropositifs pour le VIH indique que la rechute tuberculeuse est minimisée par l'emploi de thérapies contenant de la rifampicine pendant un traitement de six mois.⁷² Ainsi, la thérapie de six mois contenant de la rifampicine pendant la totalité du traitement est préférable chez les patients séropositifs pour le VIH afin de minimiser

le risque de rechute ; toutefois, il faut prendre en considération l'étape VIH du patient, le besoin de médicaments antirétroviraux et la disponibilité de ces derniers, ainsi que la qualité de la supervision/support du traitement pour choisir la phase de continuation appropriée du traitement.

L'administration intermittente des médicaments antituberculeux permet d'assurer la supervision de façon plus efficace et plus économique sans réduction d'efficacité. La preuve de l'efficacité des thérapies intermittentes a été l'objet d'examen récents.^{75,76} Ces examens, qui furent basés sur plusieurs études,⁷⁷⁻⁸² suggèrent que le traitement antituberculeux peut être administré par intermittence, trois fois par semaine, pendant toute la durée de la thérapie, ou deux fois par semaine pendant la phase de continuation, sans perte apparente d'efficacité. Cependant, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (L'Union) ne recommandent pas l'usage des thérapies intermittentes au rythme de deux fois par semaine en raison des conséquences plus grandes en cas de manquement de la prise de l'une des deux doses.^{24,25,83} Une version simplifiée des recommandations courantes de l'OMS pour le traitement des personnes n'ayant pas été traitées antérieurement est indiquée dans le Tableau 2.²⁴

Les faits scientifiques étayant les posologies d'antituberculeux actuellement recommandées dérivent d'études cliniques sur les humains, sur des modèles animaux et d'études pharmacocinétiques et de toxicité. Les faits scientifiques étayant les posologies et l'innocuité, et les faits biologiques servant de base aux recommandations de posologie ont été examinés en détail dans des publications par l'OMS,²⁴ l'Union,²⁵ la Société thoracique américaine (ATS), le Centres pour le dépistage, le contrôle et la prévention des maladies (CDC), l'Association des maladies infectieuses d'Amérique (IDSA),⁶⁹ et d'autres organismes.^{83,84} Les doses recommandées pour l'administration quotidienne et trois fois par semaine sont indiquées dans le Tableau 3.

Le traitement de la tuberculose dans des situations cliniques spéciales, telles qu'en présence de maladie hépatique, de maladie rénale, de grossesse et de séropositivité pour le VIH peut exiger des modifications de la thérapie standard ou des altérations de la posologie ou de la fréquence d'administration du médicament. Pour trouver des conseils applicables à ces situations, consulter les lignes directrices de traitement de l'OMS et des organismes ATS/CDC/IDSA.^{24,69}

Bien qu'il n'y ait pas de preuve que les associations à doses fixes (ADF) soient supérieures aux antituberculeux individuels, l'opinion des spécialistes est qu'elles peuvent minimiser les effets indésirables d'une monothérapie et peuvent réduire la fréquence de la résistance acquise au médicament et les erreurs de médication.^{24,69} Les ADF réduisent aussi le nombre de comprimés à prendre, et peuvent ainsi améliorer l'adhésion du patient aux thérapies du traitement recommandé.^{85,86}

TABEAU 2.

Traitement recommandé pour les personnes n'ayant suivi aucun traitement antérieur²⁴

CLASSEMENT	PHASE INITIALE	PHASE DE CONTINUATION
Préféré	INH, RIF, PZA, EMB ^{1,2} quotidiennement, 2 mois	INH, RIF quotidiennement, 4 mois
	INH, RIF, PZA, EMB ^{1,2} 3 fois/semaine, 2 mois	INH, RIF 3 fois/semaine, 4 mois
En option	INH, RIF, PZA, EMB ² quotidiennement, 2 mois	INH, EMB quotidiennement, 6 mois ³

INH = isoniazide ; RIF = rifampicine ; PZA = pyrazinamide ; EMB = éthambutol

- 1 On peut substituer la streptomycine à l'éthambutol.
- 2 L'éthambutol peut être omis pendant la phase initiale du traitement chez les adultes et les enfants ayant des frottis d'expectoration négatifs, qui n'ont pas de tuberculose pulmonaire étendue ou de formes graves de maladie extra-pulmonaire, et dont on a confirmation qu'ils sont séronégatifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- 3 Associé à un taux plus élevé d'échecs du traitement et de rechutes ; ne doit pas être utilisé en général chez les patients séropositifs pour le VIH.

TABEAU 3.

Doses d'antibiotiques antituberculeux de première ligne pour les adultes et les enfants

MÉDICAMENT	Dose recommandée en mg/kg du poids corporel (extrêmes)	
	QUOTIDIENNEMENT	TROIS FOIS PAR SEMAINE
isoniazide	5 (4–6), maximum 300 quotidiennement	10
rifampicine	10 (8–12), maximum 600 quotidiennement	10 (8–12), maximum 600 quotidiennement
pyrazinamide	25 (20–30)	35 (30–40)
éthambutol	enfants 20 (15–25)* adultes 15 (15–20)	30 (25–35)
streptomycine	15 (12–18)	15 (12–18)

* La dose quotidienne d'éthambutol recommandée est plus élevée chez les enfants (20 mg/kg) que chez les adultes (15 mg/kg) car la pharmacocinétique est différente. (Le pic de concentration sérique de l'éthambutol est plus faible chez les enfants que chez les adultes recevant la même dose en mg/kg.)

STANDARD 9. Pour favoriser et évaluer l'observance, il faut établir avec tous les patients un climat de confiance basé sur l'appréciation des besoins du patient et le respect mutuel entre le patient et les dispensateurs de soins. La supervision du traitement et le soutien apporté aux patients doivent être adaptés à leur sexe et leur âge et doivent tirer parti de toute la gamme des interventions recommandées et des services d'aide disponibles, notamment les conseils aux patients et leur éducation. Un élément crucial de la stratégie centrée sur le patient est l'emploi de mesures permettant l'évaluation et l'incitation à une bonne adhésion au traitement, et de mesures à prendre en cas de mauvaise observance. Ces mesures doivent être adaptées aux circonstances propres à l'individu et être mutuellement acceptables pour le patient et pour le dispensateur de soins. De telles mesures peuvent comporter l'observation directe de l'ingestion des antituberculeux (traitement sous observation directe ou TOD) par un tiers partisan du traitement, accepté par le patient et responsable envers lui et les services de santé.



Résumé des justifications et des preuves

La méthode décrite est destinée à encourager et à faciliter un partenariat positif entre les dispensateurs de soins et les patients par une coopération visant à améliorer l'observance. L'adhésion au traitement est le facteur critique déterminant la réussite du traitement.⁸⁷ En présumant que la pharmacothérapie prescrite est appropriée, la réussite du traitement antituberculeux dépend en grande partie de l'adhésion du patient au traitement. Obtenir cette adhésion n'est pas une tâche facile, ni pour le patient ni pour le dispensateur de soins. Les pharmacothérapies antituberculeuses, telles que décrites ci-dessus, consistent en de multiples médicaments administrés pendant un minimum de six mois, souvent lorsque le patient se sent bien (sauf, peut-être, en ce qui concerne les effets secondaires indésirables des médicaments). Les traitements de cette sorte sont fréquemment incompatibles avec le milieu culturel, le système de croyances et les conditions de vie des patients. Par conséquent, il n'est pas surprenant que, sans support approprié pour le traitement, une proportion significative de patients atteints de tuberculose interrompe le traitement avant l'achèvement de sa durée prévue, ou prenne les médicaments de façon erratique. Et cependant, le défaut d'achèvement du traitement antituberculeux conduit à la prolongation de la période infectieuse, à des résultats médiocres et à la résistance aux antituberculeux.⁸⁸

L'adhésion est un phénomène multidimensionnel déterminé par l'interaction de cinq jeux de facteurs (dimensions), tel qu'illustré à la Figure 2 et dans le Tableau 4.⁸⁷

Malgré la preuve du contraire, il existe une tendance répandue qui consiste à considérer les facteurs liés au patient comme cause principale d'une adhésion médiocre.⁸⁷ La recherche sociologique et l'étude du comportement au cours des 40 dernières années ont montré que les patients ont besoin de support, non de blâme.⁸⁷ On manifeste moins d'attention pour les facteurs liés au dispensateur de soins et au système sanitaire. Plusieurs études ont évalué diverses interventions en vue d'améliorer l'adhésion à la thérapie antituberculeuse. (Ces interventions sont indiquées dans le Tableau 4.) Il existe un certain nombre d'études examinant la preuve de l'efficacité de ces interventions.^{69,87,89,90-95}

Parmi les interventions évaluées, la TOD a généré la plus grande quantité de débats et de

En présumant qu'une pharmacothérapie appropriée soit prescrite, la réussite du traitement de la tuberculose dépend largement de l'adhésion du patient.

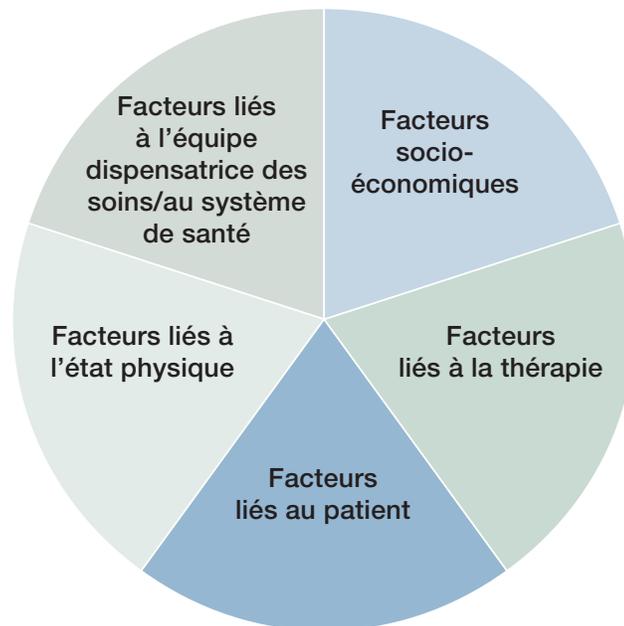
Lorsqu'une seconde personne observe directement un patient en train d'avaler un médicament, il existe une plus grande certitude que le médicament prescrit ait été effectivement reçu par le patient. Cette méthode a pour résultat un taux de guérison élevé et une réduction du risque de résistance aux médicaments.

controverses.* La troisième composante de la stratégie mondiale DOTS, désormais largement recommandée comme étant la stratégie la plus efficace dans la lutte mondiale contre la tuberculose, est l'administration d'une thérapie standardisée, basée sur la rifampicine, faisant usage d'interventions pour la prise en charge des cas appropriées à l'individu et aux circonstances.^{23,24,69,97} Ces interventions peuvent comprendre la TOD comme l'une parmi toute une gamme de mesures visant à promouvoir et évaluer l'adhésion au traitement.

L'avantage principal de la TOD consiste en ce que le traitement est entièrement administré sous supervision étroite et directe.⁹² Ceci assure l'évaluation précise du niveau d'adhésion et donne une plus grande assurance de l'ingestion réelle des médicaments. Quand une seconde personne observe directement le patient en train d'avaler les médicaments, la certitude que le patient reçoit les médicaments prescrits est plus grande. Cette méthode aboutit donc à un taux de guérison plus élevé et à la réduction du risque de résistance aux antituberculeux. Étant donné le contact étroit entre le patient et la personne qui soutient le traitement, les effets secondaires indésirables et autres complications peuvent

FIGURE 2.

Les cinq dimensions de l'adhésion :⁸⁷



Source : OMS, 2003⁸⁷

* Il faut faire une distinction importante entre le TOD et la stratégie DOTS pour la lutte contre la tuberculose : le TOD est l'une parmi une gamme de mesures employées pour favoriser et évaluer l'adhésion au traitement contre la tuberculose, tandis que la stratégie DOTS comporte cinq composants et consiste en une plateforme sur laquelle sont établis les programmes de lutte contre la tuberculose.⁹⁶

TABLEAU 4.

Facteurs affectant l'adhésion⁸⁷

TUBERCULOSE	FACTEURS AFFECTANT L'ADHÉSION	INTERVENTIONS POUR AMÉLIORER L'ADHÉSION
Facteurs socio-économiques	(-) Manque de réseaux de soutien social effectifs et conditions de vie instables ; culture et croyances profanes relatives à la maladie et au traitement ; mépris ; ethnicité, sexe et âge ; coût élevé des médicaments ; coût élevé des transports ; immixtion de la justice criminelle ; participation à des ventes de drogue	Évaluation des besoins sociaux, du support social, de l'habitat, des services de nutrition et des mesures juridiques ; fourniture de moyens de transport jusqu'aux lieux de traitement ; aide des pairs ; mobilisation des organismes basée localement ; optimisation de la coopération entre les services ; éducation de la communauté et des fournisseurs pour réduire la stigmatisation ; support familial et communautaire
Facteurs liés à l'équipe dispensatrice des soins/ au système de santé	(-) Services de santé médiocres ; relation inadéquate entre le dispensateur de soins et le patient ; dispensateurs de soins non formés, surchargés de travail, mal supervisés ou sans supervision dans leurs tâches ; incapacité de prévoir les patients potentiellement sans observance (+) Bonnes relations entre les patients et le médecin ; compétences disponibles ; liens avec les systèmes d'aide aux patients ; souplesse des heures de fonctionnement	Disponibilité ininterrompue et immédiate de l'information ; processus de formation et de gestion visant à l'amélioration de la manière dont les dispensateurs de soins traitent les patients tuberculeux ; support des groupes/associations de patients locaux ; prise en charge de la maladie et du traitement conjointement avec les patients ; soins multidisciplinaires ; supervision intensive du personnel ; formation à la surveillance de l'observance ; usage de TOD
Facteurs liés à l'état physique	(-) Patients asymptomatiques ; usage de substances toxiques ; état mental altéré par l'abus de substances toxiques ; dépression et stress psychologique (+) Information relative à la tuberculose	Éducation concernant l'usage des médicaments ; communication d'information sur la tuberculose et sur le besoin de suivre le traitement
Facteurs liés à la thérapie	(-) Traitement complexe ; effets secondaires indésirables du traitement ; toxicité	Éducation concernant l'usage des médicaments et les effets secondaires indésirables des médicaments ; éducation relative à l'adhésion au traitement ; usage de préparations associées à dose fixe ; adaptation du traitement aux besoins des patients à risque de non observance ; accords (écrits ou verbaux) pour revenir pour un rendez-vous ou pour la prise d'une dose de traitement ; surveillance continue et évaluation
Facteurs liés au patient	(-) Perte de mémoire ; abus de substances toxiques ; dépression ; stress psychologique ; isolement dû à la stigmatisation (+) Croyance à l'efficacité du traitement ; motivation	Relation thérapeutique ; établissement d'objectifs communs ; aides pour la mémoire et rappels ; incitations et/ou renforcements ; lettres de rappel, appels téléphoniques ou visites à domicile pour les patients manquant à leurs engagements

TOD = traitement sous supervision directe

(+) = facteurs ayant un effet positif sur l'adhésion ; (-) = facteurs ayant un effet négatif sur l'adhésion

Source : Document OMS modifié, 2003⁸⁷

Les mesures de soutien du traitement, et non la thérapie même, doivent être individualisées pour être adaptées aux besoins uniques du patient.

être rapidement identifiés et traités de manière appropriée.⁹² En outre, cette prise en charge peut également servir à identifier et aider à la résolution de myriades d'autres problèmes auxquels les tuberculeux sont exposés, tels que la sous-nutrition, la médiocrité du logement, la perte de revenus, pour n'en nommer que quelques-uns.

L'emploi exclusif de la TOD dans des établissements de soins peut être associé à des inconvénients qu'il faut prendre en considération pour la conception d'une approche centrée sur le patient. Par exemple, ces inconvénients peuvent comporter la perte de revenus, de la stigmatisation, et des difficultés physiques, tous ces facteurs pouvant avoir un effet important sur l'observance.⁸⁷ Dans l'idéal, il faudrait prévoir un mélange souple de TOD basé dans les établissements de soins et dans la communauté.

Dans une étude systématique de Cochrane effectuant la synthèse des faits scientifiques obtenus de six études contrôlées comparant la TOD à la thérapie auto-administrée,^{89,90} les auteurs ont trouvé que les patients affectés à la TOD et ceux sous thérapie auto-administrée avaient des taux de guérison (rapport de risque [RR] 1,06, Intervalle de confiance [IC] de 95%, 0,98, 1,14) ; et des taux de guérison plus achèvement du traitement (RR 1,06, 95% CI 1,00, 1,13) semblables. Ils en ont conclu que l'observation directe de l'ingestion des médicaments n'améliorait pas les résultats.^{89,90}

Par contraste, d'autres études ont trouvé que la TOD était associée à des taux plus élevés de guérison et d'achèvement du traitement.^{24,69,91,92,98} Des études programmatiques ont également déterminé que l'efficacité de la stratégie DOTS indiquait des taux plus élevés de réussite du traitement dans plusieurs pays.⁸⁷ Il est probable que ces variations d'une étude à l'autre sont dues au fait que les études primaires sont souvent incapables de séparer les effets de la TOD seule de l'ensemble de la stratégie DOTS.^{87,94} Dans un examen rétrospectif des résultats programmatiques, les taux de réussite les plus élevés étaient obtenus par une « TOD améliorée » consistant en une « ingestion supervisée » ainsi qu'un soutien social, des incitations, et des facilitations faisant partie d'un programme élargi destiné à encourager l'adhésion au traitement.⁹¹ Ces interventions complexes ne sont pas faciles à évaluer dans le cadre d'études traditionnelles randomisées et contrôlées.⁸⁷

Les interventions autres que la TOD se sont également montrées prometteuses.^{87,95} Par exemple, les interventions qui utilisent des incitations, l'aide de pairs, la motivation répétée des patients et la formation du personnel ainsi que la motivation de tous ont toutes montré une amélioration significative de l'adhésion.⁹⁵ En outre on peut améliorer l'adhésion par la dispensation de soins de premier niveau plus étendus, tel que décrit dans le document Prise en charge intégrée de la maladie chez l'adolescent et l'adulte (IMAAI),⁹⁹⁻¹⁰¹ ainsi que par la prestation de services spécialisés tels que la substitution d'opiacés chez les utilisateurs de drogue par injection.

L'examen systématique et l'expérience programmatique étendue démontrent qu'il n'y a pas de méthode d'approche unique pour la prise en charge des cas qui soit efficace pour tous les patients, toutes les situations et tous les environnements. Par conséquent, les interventions qui ciblent l'adhésion doivent être adaptées ou personnalisées à la situation particulière et au contexte culturel du patient.⁸⁷ Une telle approche doit être mise au point avec le patient pour que l'adhésion soit optimale. Cette manière d'aborder le soutien du

traitement centrée sur le patient et individualisée, est désormais un élément clé de tous les soins pour la tuberculose et les activités de la lutte antituberculeuse. Il est important de noter que les mesures de support du traitement, et non pas le traitement lui-même, doivent être individualisées pour convenir aux besoins uniques du patient.

Outre le support individuel apporté aux patients traités contre la tuberculose, le support de la communauté est également important pour créer un milieu thérapeutique et réduire la stigmatisation.³ Il faut que la communauté s'attende non seulement à ce que le traitement antituberculeux optimal soit dispensé, mais aussi, à ce que les conditions favorables à l'adhésion du patient au traitement prescrit soient mises en œuvre.

STANDARD 10. Tous les patients devraient être surveillés pour juger de la réaction au traitement, que l'on évalue le mieux avec la tuberculose pulmonaire par des analyses microscopiques d'expectorations (deux spécimens) au moins à la fin de la phase initiale du traitement (à deux mois), à cinq mois et à la fin du traitement. Les patients ayant des frottis positifs pendant les cinq mois de traitement doivent être considérés comme des échecs au traitement et recevoir une thérapie modifiée comme il convient. (Voir les Standards 14 et 15.) Chez les patients atteints de tuberculose extra-pulmonaire et chez les enfants, on évalue au mieux la réaction au traitement cliniquement. Les examens radiographiques de suivi ne sont pas normalement nécessaires et peuvent induire en erreur.

Résumé des justifications et des preuves

La surveillance du patient et la supervision du traitement sont deux fonctions distinctes. La surveillance du patient est nécessaire pour évaluer la réaction de la maladie au traitement et identifier les réactions secondaires indésirables des médicaments. Pour la seconde fonction, il faut un contact entre le patient et un dispensateur de soins. Pour estimer la réaction de la tuberculose pulmonaire au traitement, la méthode la plus rapide est la microscopie du frottis d'expectoration.

Dans l'idéal, lorsque des laboratoires avec un contrôle de qualité assuré sont disponibles, des cultures d'expectoration ainsi que des frottis devraient être effectués pour assurer la surveillance.

Le fait d'avoir un frottis d'expectoration positif à la fin de cinq mois de traitement définit l'échec du traitement, indiquant le besoin de détermination de la sensibilité des bacilles aux antibiotiques et de recommencer un nouveau traitement.²³ Bien qu'utilisées couramment, les évaluations radiographiques ont montré qu'elles n'étaient pas fiables pour évaluer la réaction au traitement.¹⁰² De même, l'évaluation clinique peut ne pas être fiable et peut induire en erreur lors de la surveillance de patients atteints de tuberculose pulmonaire.¹⁰² Chez les patients atteints de tuberculose extra-pulmonaire et chez les enfants, les évaluations cliniques peuvent être le seul moyen disponible pour évaluer la réaction au traitement.

La surveillance du patient est nécessaire pour évaluer la réaction de la maladie au traitement et pour identifier les effets secondaires indésirables des médicaments.

STANDARD 11. Tous les patients doivent avoir un dossier médical écrit où sont enregistrés tous les médicaments administrés, les résultats bactériologiques et les effets secondaires.

Résumé des justifications et des preuves

La tenue d'un système de dossiers médicaux se justifie raisonnablement et comporte des avantages certains.¹⁰³ Il est courant chez les médecins de croire sincèrement que la majorité des patients chez qui ils ont entrepris une thérapie antituberculeuse sont guéris. Cependant, lorsqu'on fait des évaluations systématiques, on observe souvent que seule une minorité de patients ont achevé avec succès le traitement complet.¹⁰³ Le système d'enregistrement et de déclaration permet le suivi ciblé et individualisé destiné à identifier les patients dont la thérapie a échoué.¹⁰³ Cela aide aussi à faciliter la continuité des soins, en particulier dans les environnements (par ex., les grands hôpitaux) où ce n'est peut-être pas le même praticien que le patient verra à chaque visite. Un bon enregistrement des médications dispensées, des résultats de recherches (par ex., les frottis, les cultures et les radiographies pulmonaires), ainsi que les rapports d'évolution (de l'amélioration clinique, des événements secondaires indésirables et de l'adhésion) assureront une meilleure uniformité de la surveillance et un standard de soins élevé.

Les dossiers sont importants pour assurer la continuité lorsqu'un patient passe d'un dispensateur de soins à un autre et pour rendre possible le suivi des patients qui manquent leurs rendez-vous. Chez les patients qui manquent puis reviennent au traitement et chez les patients qui rechutent après l'achèvement du traitement, il est critique d'étudier le dossier antérieur pour évaluer la probabilité de résistance aux antituberculeux. Enfin, la prise en charge des cas compliqués (par ex., la tuberculose multirésistante) n'est pas possible sans les enregistrements dans le dossier des traitements antérieurs, des événements indésirables et des résultats de sensibilité aux médicaments. Il faut noter que chaque fois que le dossier d'un patient est concerné, il faut prendre soin d'assurer la confidentialité des informations.

STANDARD 12. Dans les régions à forte prévalence de l'infection par le VIH dans la population générale et où il est probable que la tuberculose et l'infection par le VIH coexistent, il est recommandé que tous les patients tuberculeux bénéficient systématiquement d'une consultation VIH et de tests de dépistage. Dans les régions où les taux de prévalence du VIH sont plus faibles, les consultations pour le VIH et les tests de dépistage du VIH sont indiqués pour les patients tuberculeux ayant des symptômes et/ou des signes en rapport avec le VIH et chez les patients tuberculeux ayant des antécédents de risque élevé d'exposition au VIH.

Résumé des justifications et des preuves

L'infection par le VIH augmente la probabilité d'évolution de l'infection par *M. tuberculosis* en tuberculose active et change les manifestations cliniques de la maladie.^{32,104,105} En outre, par comparaison avec des patients séronégatifs pour le VIH, chez les patients séropositifs atteints de tuberculose pulmonaire, la probabilité de dépistage des bacilles acido-alcoolo-résistants par la microscopie des frottis d'expectoration est plus faible.^{32,104,105} De plus, les données montrent régulièrement que les aspects de la radiographie pulmonaire



Alors même que dans les pays à faible prévalence du VIH peu de patients tuberculeux seront séropositifs pour le VIH, il faut toujours envisager ce test lors de la prise en charge individuelle des patients, surtout parmi les groupes dans lesquels la prévalence du VIH est supérieure.

sont atypiques et que la proportion de tuberculose extra-pulmonaire est supérieure chez les patients séropositifs dont l'infection est avancée par rapport aux patients séronégatifs pour le VIH. Par conséquent, la connaissance de l'état du VIH chez une personne influencera la manière d'aborder l'évaluation diagnostique pour la tuberculose. Pour cette raison, il est important, en particulier dans les régions où il existe une prévalence élevée d'infection par le VIH, que les antécédents et les visites médicales comprennent la recherche d'indicateurs pouvant suggérer la présence d'une infection par le VIH. Le Tableau 5 présente les fonctionnalités cliniques suggérant une infection par le VIH.¹⁰⁵ Une liste exhaustive des critères/algo-

rithmes cliniques pour le diagnostic du VIH/SIDA et la stadification clinique sont disponibles dans le document de l'OMS intitulé *Guidelines for a Public Health Approach (Lignes directrices pour une méthode applicable à la santé publique)* (Genève, 2002).¹⁰⁶

La tuberculose est fortement associée à l'infection par le VIH dans le monde entier.^{7,107} Bien que la prévalence de l'infection par le VIH varie énormément d'un pays à l'autre et au sein d'un même pays, le risque de tuberculose est toujours aggravé chez les personnes séropositives. Les différences dans la prévalence du VIH signifient qu'un pourcentage variable de patients atteints de tuberculose seront également séropositifs pour le VIH. Ceci varie de moins de 1% dans les pays à faible prévalence du VIH jusqu'à 50% à 70% dans les pays à forte prévalence du VIH, principalement dans les pays de l'Afrique subsaharienne.⁷ Même si dans les pays à faible prévalence du VIH peu de patients tuberculeux deviendront séropositifs pour le VIH, la connexion est suffisamment forte et les conséquences pour les patients suffisamment importantes pour que l'on envisage toujours des tests lors de la prise en charge individuelle des patients, surtout parmi les groupes où la prévalence du VIH est supérieure, telle que chez les utilisateurs de drogue par injection. Dans les pays ayant une prévalence élevée d'infection par le VIH, le rendement des résultats positifs sera élevé, et de nouveau, l'impact d'un résultat positif sera fort chez les patients. Ainsi, l'indication des tests de dépistage du VIH est élevée ; les patients co-infectés peuvent tirer parti de l'accès aux thérapies antirétrovirales du fait de l'extension des programmes de traitement du VIH, ou du cotrimoxazole pour la prévention des infections opportunistes, même si les médicaments antirétroviraux ne sont pas disponibles localement.^{105,107,108}

TABLEAU 5.

Fonctionnalités cliniques suggérant l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez les patients tuberculeux¹⁰⁵

Antécédents	<ul style="list-style-type: none">■ Infections sexuellement transmissibles■ Herpes zoster (zona)■ Pneumonie récente ou récidivante■ Infections bactériennes graves■ Tuberculose traitée récemment
Symptômes	<ul style="list-style-type: none">■ Perte de poids (>10 kg ou >20% du poids initial)■ Diarrhée (>1 mois)■ Douleur rétrosternale en avalant (suggérant une candidose œsophagienne)■ Sensation de brûlure des pieds (neuropathie périphérique sensorielle)
Signes	<ul style="list-style-type: none">■ Cicatrices de l'herpès zoster■ Érythème de la peau avec démangeaisons■ Sarcome de Kaposi■ Lymphadénopathie symétrique généralisée■ Candidose buccale■ Chéilite angulaire■ Leucoplasie orale chevelue■ Gingivite ulcéro-nécrotique■ Aphte géant à ulcération■ Ulcération génitale douloureuse

Source : Document OMS modifié, 2004¹⁰⁵

Tous les patients atteints de tuberculose et séropositifs pour le VIH sont actuellement ou seront candidats pour une thérapie antirétrovirale.

STANDARD 13. Tous les patients atteints de tuberculose et séropositifs pour le VIH doivent être évalués pour déterminer si une thérapie antirétrovirale est indiquée pendant le traitement antituberculeux. Des mesures appropriées doivent être prises pour l'accès aux médicaments antirétroviraux pour les patients répondant aux indications de traitement. Compte tenu de la complexité de la co-administration du traitement antituberculeux et de la thérapie antirétrovirale, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans ce domaine avant d'entreprendre un traitement concomitant contre la tuberculose et contre l'infection par le VIH, quelle que soit la maladie qui se soit manifestée en premier. Toutefois, il ne faut pas retarder la mise en œuvre du traitement antituberculeux. Les patients atteints de tuberculose et séropositifs pour le VIH doivent également recevoir du cotrimoxazole à titre prophylactique contre d'autres infections.

Résumé des justifications et des preuves

La preuve de l'efficacité du traitement antituberculeux chez les patients co-infectés par le VIH, par rapport à ceux qui ne sont pas séropositifs, a été largement étudiée.^{24,69,72,105,109-112} Ces études suggèrent, en général, que le résultat du traitement antituberculeux est le même chez les patients séropositifs et séronégatifs pour le VIH, à l'exception notoire que les taux de mortalité sont plus élevés chez les patients séropositifs pour le VIH, probablement dû en grande partie aux complications de l'infection par le VIH. À deux exceptions près, les thérapies du traitement antituberculeux sont les mêmes pour les patients séropositifs et séronégatifs. La première exception est que la thioacétazone, médicament couramment utilisé par le passé mais qui n'est plus recommandé, est contre-indiquée chez les patients séropositifs pour le VIH. La thioacétazone est associée à un risque élevé de réactions cutanées graves chez les personnes séropositives et elle ne doit pas être utilisée.^{24,105} En second lieu, les résultats du traitement sont meilleurs si l'on utilise un traitement contenant de la rifampicine pendant la durée du traitement de six mois.⁷² Ainsi, la thérapie contenant de la rifampicine pendant toute la durée des six mois de traitement est préférable chez les patients séropositifs pour le VIH, pour minimiser le risque de rechute ; toutefois, le stade du VIH où se trouve le patient, le besoin (et la disponibilité) de médicaments antirétroviraux et la qualité de la supervision/soutien du traitement doivent être envisagés lors du choix de la thérapie appropriée pour la phase de continuation.

Tous les patients atteints de tuberculose et séropositifs pour le VIH sont actuellement, ou deviendront par la suite, candidats à une thérapie antirétrovirale. La thérapie antirétrovirale aboutit à des réductions remarquables de morbidité et de mortalité chez les personnes séropositives pour le VIH et peut améliorer les résultats du traitement antituberculeux. Une thérapie antirétrovirale hautement active constitue le standard de soins internationalement reconnu pour les personnes atteintes d'une infection avancée par le VIH.

Chez les patients atteints de tuberculose associée au VIH, le traitement de la tuberculose constitue la première priorité. Dans un environnement d'infection avancée par le VIH, la tuberculose non traitée peut rapidement évoluer jusqu'au décès. Comme il est indiqué ci-dessus, le traitement antirétroviral peut sauver le patient atteint d'une infection avancée par le VIH. Par conséquent, un traitement concomitant peut être nécessaire avec la maladie avancée du VIH (par ex., circulation de CD4+ numération des lymphocytes T < 200/ μ L).

Il faut souligner cependant que le traitement antituberculeux ne doit pas être interrompu pour commencer une thérapie antirétrovirale, et, chez les patients à un stade précoce d'infection par le VIH, il peut être plus sûr de différer le traitement antirétroviral jusqu'à la fin de la phase initiale du traitement antituberculeux.¹⁰⁵

Il existe un certain nombre de problèmes associés aux thérapies concomitantes antituberculeuses et anti-VIH. On compte parmi ces problèmes des profils de toxicité qui se chevauchent pour les médicaments utilisés, des interactions entre médicaments (surtout avec la rifamycine et les inhibiteurs de protéase), des problèmes possibles avec l'adhésion aux multiples médicaments et des réactions immunes à la reconstitution.^{69,105} Par conséquent, il faut organiser une consultation avec un spécialiste de la prise en charge du VIH pour décider quand débiter les médicaments antirétroviraux, quels agents utiliser, et quel plan suivre quant à la surveillance des réactions indésirables et de la réaction aux deux thérapies. (Pour consulter une seule source de référence sur la prise en charge de la tuberculose chez les patients séropositifs pour le VIH, voir le manuel de l'OMS *TB/HIV : A Clinical Manual (TB/VIH : manuel clinique)*).¹⁰⁵

Les patients atteints de tuberculose et séropositifs pour le VIH doivent également recevoir du cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) à titre prophylactique contre d'autres infections. Plusieurs études ont démontré les avantages de la prophylaxie au cotrimoxazole, et cette intervention est actuellement recommandée par l'OMS comme faisant partie de l'ensemble de la prise en charge de la TB/VIH.^{105,107,113-118}

STANDARD 14. Il faut obtenir pour tous les patients une évaluation de leur probabilité de résistance aux médicaments basée sur les antécédents de traitements antérieurs, sur l'exposition à un cas-source probable à microorganismes résistants, et sur la prévalence des microorganismes résistants dans la communauté. Les patients dont le traitement échoue et les cas chroniques doivent toujours être évalués du point de vue de la résistance des microorganismes. Pour les patients chez qui une probabilité de microorganismes résistants est établie, il faut rapidement effectuer des cultures et des tests de sensibilité de ces microorganismes à l'isoniazide, la rifampicine et l'éthambutol.



Résumé des justifications et des preuves

Principalement d'origine humaine, la résistance aux médicaments est la conséquence de traitements mal adaptés et d'interruptions du traitement. Les erreurs cliniques ayant conduit couramment à l'émergence d'une résistance aux antituberculeux comprennent : le défaut de soutien efficace du traitement et d'assurance relative à l'adhésion ; le défaut de reconnaissance de la non-observance et de mise en question du patient à ce sujet ; thérapies médicamenteuses inadéquates ; apport d'un seul nouveau médicament à un traitement qui ne réussit pas ; et défaut de reconnaissance d'une résistance existante aux antituberculeux.¹¹⁹ En outre, des conditions de co-morbidité associées à des niveaux sériques réduits des médicaments antituberculeux (par ex., mauvaise absorption, transit rapide, diarrhée, séropositivité au VIH, ou emploi d'agents antifongiques) peuvent également conduire à l'acquisition d'une résistance aux médicaments.¹¹⁹

Les erreurs cliniques ayant conduit couramment à l'émergence d'une résistance aux antituberculeux comprennent : le défaut de support efficace du traitement et d'assurance relative à l'adhésion ; le défaut de reconnaissance de la non-observance et de mise en question du patient à ce sujet ; thérapies médicamenteuses inadéquates ; apport d'un seul nouveau médicament à un traitement qui ne réussit pas ; et défaut de reconnaissance d'une résistance existante aux antituberculeux.

Les causes programmatiques de résistance aux médicaments comprennent les manques de disponibilité et les ruptures de stock des médicaments, l'administration de médicaments de mauvaise qualité et le manque de supervision prévenant l'ingestion irrégulière des médicaments.¹¹⁹ Les patients dont la tuberculose est résistante aux antibiotiques peuvent propager la maladie par leurs contacts. La transmission de souches de *M. tuberculosis* résistantes aux médicaments a été bien décrite dans les environnements où sévit la congrégation des personnes et dans les populations susceptibles, notamment chez les personnes séropositives pour le VIH.¹²⁰⁻¹²³ Cependant, la tuberculose à bacilles multirésistants (tuberculose causée par des microorganismes résistants au moins à l'isoniazide et à la rifampicine) peut se propager dans la population générale, comme ceci est le cas en Chine, dans les Pays Baltes et dans les pays de l'ancienne Union Soviétique.

Le facteur le plus fort associé à la résistance aux antituberculeux est constitué par les traitements antituberculeux antérieurs, comme l'a indiqué le projet mondial OMS/UICTMR sur la surveillance de la résistance aux médicaments antituberculeux, débuté en 1994.¹²⁴ Chez les patients traités antérieurement, la probabilité d'une résistance quelconque est au moins quatre fois plus élevée et la multirésistance au moins dix fois plus élevée que chez les nouveaux patients (n'ayant jamais été traités auparavant).¹²⁴ Les patients atteints de tuberculose chronique (expectoration positive après traitement) et ceux dont le traitement échoue (expectoration positive après cinq mois de traitement) sont à risque très élevé d'avoir une tuberculose à bacilles multirésistants, surtout si la rifampicine avait été utilisée pendant le traitement.¹²⁴ Les personnes qui sont en contact étroit avec des malades à tuberculose à bacilles multirésistants confirmée, surtout les enfants et les individus séropositifs pour le VIH, sont aussi à risque élevé d'infection par des souches multirésistantes. Dans les environnements confinés, les prisonniers, les sans-abris dormant dans des lieux communautaires et certaines catégories d'immigrants et de migrants sont à risque accru de tuberculose à bacilles multirésistants.¹¹⁹⁻¹²⁴

Des tests de sensibilité aux antituberculeux de première ligne doivent être effectués dans des laboratoires de référence spécialisés qui participent à un programme continu d'assurance de qualité rigoureux. Les tests de sensibilité aux antituberculeux sont actuellement recommandés pour tous les patients ayant des antécédents de traitement antituberculeux : les patients dont le traitement a échoué, surtout ceux dont l'échec a suivi un nouveau traitement standardisé, et les cas chroniques ont la plus haute priorité.¹¹⁹ Les patients qui manifestent la tuberculose après avoir été en contact étroit avec des personnes connues pour avoir la tuberculose à bacilles multi-résistants devraient aussi faire tester la sensibilité sur un isolat initial. Bien que l'infection par le VIH ne soit pas révélée être indubitablement un facteur de risque indépendant pour la résistance aux antituberculeux, les épidémies de tuberculose à bacilles multirésistants dans les environnements à VIH, et les taux de mortalité élevés chez les personnes co-infectées par la tuberculose à bacilles multirésistants et le VIH, justifient les tests de sensibilité de routine chez tous ces patients, si les ressources le permettent.¹¹⁹

STANDARD 15. Les patients atteints de tuberculose à bacilles résistants (en particulier des bacilles multirésistants), doivent être traités par des thérapies spécialisées contenant des antituberculeux de seconde ligne. Il faut utiliser au moins quatre médicaments pour lesquels on connaît, ou présume, la sensibilité des microorganismes, et ce traitement devrait être administré pendant au moins 18 mois. Il faut prendre toutes les mesures nécessaires pour assurer l'observance du patient. Il faut également prévoir une consultation avec un dispensateur de soins ayant l'expérience du traitement des patients atteints de tuberculose à bacilles multirésistants.

Résumé des justifications et des preuves

Étant donné qu'il serait extrêmement difficile de concevoir une étude clinique randomisée et contrôlée du traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants, aucune n'a été entreprise. Les recommandations courantes sont donc basées sur les études d'observation, les principes thérapeutiques généraux applicables en microbiologie, l'extrapolation à partir des données scientifiques tirées de projets pilotes pour le traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants, et les avis des spécialistes.^{125,126} Trois options stratégiques pour le traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants sont actuellement recommandées par l'OMS : les traitements standardisés, les traitements empiriques et les traitements individualisés. Le choix parmi ces derniers doit être basé sur la disponibilité d'antituberculeux de seconde ligne et les tests de sensibilité aux antituberculeux de première et de seconde ligne, sur les modèles locaux de résistance aux antituberculeux et l'historique de l'usage des antituberculeux de seconde ligne.¹¹⁹ Les principes de base mis en cause par la conception de tout traitement comportent l'usage d'au moins quatre antituberculeux ayant une efficacité certaine ou très probable, l'administration des médicaments au moins six jours par semaine, une posologie déterminée par le poids du patient, l'usage d'agents injectables (un aminoglycoside ou de la capréomycine) pendant au moins six mois, une durée de traitement de 18 à 24 mois et la TOD pendant la totalité du traitement.

Les thérapies standardisées du traitement sont basées sur des données représentatives de la surveillance de la résistance aux médicaments ou sur les antécédents d'usage des médicaments dans le pays. Sur la base de ces évaluations, on peut concevoir des thérapies ayant une forte probabilité de réussite. Les avantages comportent une dépendance moindre par rapport aux laboratoires très techniques, un besoin moindre de spécialistes cliniques hautement qualifiés pour l'interprétation des résultats des tests de sensibilité aux antituberculeux, la simplification des commandes de médicaments et une mise en œuvre opérationnelle facilitée. L'approche standardisée est utile dans les environnements où les médicaments de seconde ligne n'ont pas été utilisés de manière étendue et/ou, par conséquent, les niveaux de résistance à ces médicaments sont faibles ou inexistantes.

Les traitements empiriques sont couramment utilisés chez des groupes de patients spécifiques pendant que l'on attend les résultats des tests de sensibilité. Malheureusement, la plupart des méthodes de réalisation des tests de sensibilité ont une durée de plusieurs mois. Les traitements empiriques sont fortement recommandés pour éviter la détérioration clinique et empêcher la transmission de souches de *M. tuberculosis* multirésistantes aux personnes en contact avec le malade pendant l'attente des résultats des tests de sen-

sibilité.¹¹⁹ Une fois que les résultats des tests sont connus, on peut modifier un traitement empirique et l'individualiser. Les travaux en cours sur le plan mondial pour traiter le problème de la tuberculose à bacilles multirésistants auront probablement pour résultat un plus vaste accès aux laboratoires effectuant ces tests et des analyses plus rapides.



Les thérapies de traitement individualisées (basées sur les profils des tests de sensibilité et les antécédents concernant les médicaments chez les patients individuels, ou les habitudes locales d'utilisation des médicaments) ont l'avantage d'éviter les médicaments toxiques et coûteux auxquels la souche multirésistante est résistante. Cependant, l'approche individualisée nécessite l'accès à des moyens humains, financiers et techniques (laboratoires) substantiels. Les tests de sensibilité pour les antituberculeux de seconde ligne sont notoirement difficiles à effectuer, en grande partie en raison de l'instabilité des médicaments et du fait que les concentrations critiques pour la définition de la résistance au médicament sont très voisines de la concentration minimum inhibitrice des médicaments individuels.¹²⁷ Les résultats des tests d'efficacité des laboratoires ne sont pas encore disponibles pour les médicaments de seconde ligne ; par conséquent, il n'y a que peu de choses à dire sur la fiabilité des tests de sensibilité pour ces médicaments.^{124,127} Les cliniciens qui traitent des malades atteints de tuberculose à bacilles multirésistants doivent être informés de ces limites et interpréter les résultats des tests de sensibilité en gardant ceci à l'esprit.

Les recommandations courantes de l'OMS pour le traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants sont publiées sur le site Internet suivant : <http://www.who.int/tb/en/>.¹¹⁹ Le traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants est une intervention sanitaire complexe et il est fortement conseillé aux médecins de consulter leurs collègues qui ont l'expérience de la prise en charge de ces malades.

Trois options stratégiques pour le traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants sont actuellement recommandées par l'OMS : des traitements standardisés, des traitements empiriques et des traitements individualisés.

Standards concernant les responsabilités vis-à-vis de la santé publique



L'incapacité de mener des enquêtes ciblées sur les contacts aboutit à des occasions manquées de prévention de cas supplémentaires de tuberculose, surtout chez les enfants. Il faut donc des mesures plus énergiques pour surmonter les barrières aux pratiques optimales de lutte antituberculeuse.

STANDARD 16. Tous les dispensateurs de soins aux patients tuberculeux doivent s'assurer que les personnes (surtout les enfants âgés de moins de 5 ans et les personnes séropositives pour le VIH) qui sont en contact étroit avec des patients atteints de tuberculose infectieuse soient examinées et prises en charge conformément aux recommandations internationales. Les enfants de moins de 5 ans et les personnes séropositives pour le VIH qui ont été en contact avec un cas infectieux doivent être examinés pour dépister une infection tuberculeuse latente et une tuberculose active.

Résumé des justifications et des preuves

Le risque d'infection par *M. tuberculosis* est en corrélation avec l'intensité et la durée de l'exposition à une personne infectée par la tuberculose. Les personnes ayant des contacts étroits avec des patients tuberculeux sont donc à risque élevé de contracter l'infection. L'enquête sur les contacts est considérée comme une activité importante, tant pour trouver les personnes atteintes de tuberculose antérieurement non détectée que pour trouver les personnes candidates à un traitement contre la tuberculose latente.^{128,129}

Le rendement potentiel de l'enquête sur les contacts dans les environnements à incidence faible et élevée a été examiné antérieurement.^{128,129} Dans les environnements à

faible incidence (par ex., aux États-Unis), on a trouvé qu'en moyenne 5 à 10 contacts sont identifiés pour chaque cas de tuberculose. Parmi ceux-ci, environ 30% révèlent une infection tuberculeuse latente, et environ 1% à 4% ont une tuberculose active.^{128,130,131} Des taux bien plus élevés d'infection latente et de maladie active ont été signalés dans les pays à prévalence élevée, où environ 50% des contacts familiaux ont une infection latente et environ 10% à 20% ont une tuberculose active au moment de l'enquête initiale.¹²⁹ Un examen récent systématique portant sur plus de 50 études sur les contacts familiaux dans des environnements à prévalence élevée montrent que, en moyenne, environ 6% (extrêmes : 0,5% à 29% ; N=40 études) des contacts ont été diagnostiqués avec une tuberculose active.¹³² Le nombre moyen de contacts familiaux évalué pour trouver un cas de tuberculose actif fut de 19 (extrêmes : 14 à 300).¹³² La proportion moyenne de contacts révélant une infection latente fut de 49% (extrêmes : 7% à 90% ; N=34 études).¹³² Le nombre moyen de contacts évalués pour trouver une personne atteinte de tuberculose latente fut de 2 (extrêmes : 1 à 14).¹³² Les données scientifiques obtenues de cet examen montrent que l'enquête sur les contacts dans les environnements à incidence élevée est une stratégie à rendement élevé pour le dépistage de cas.

Parmi les contacts proches, certains sous-groupes sont à risque particulièrement élevé d'infection par *M. tuberculosis* et d'évolution rapide vers la maladie—les enfants et les personnes séropositives pour le VIH. Les enfants (en particulier ceux âgés de moins de 5 ans) sont un groupe vulnérable, non seulement parce que la probabilité d'évolution de l'infection latente vers la maladie active est élevée, mais aussi parce qu'ils sont plus susceptibles de développer des formes de tuberculose disséminées et graves telles que la méningite. L'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (L'Union) recommande donc que les enfants de moins de 5 ans vivant sous le même toit qu'un malade tuberculeux à frottis d'expectoration positif soient ciblés pour une thérapie préventive (après exclusion de la tuberculose pour éviter de facto la monothérapie antituberculeuse).^{65,129} De même, les contacts séropositifs pour le VIH ont un risque substantiellement élevé d'évolution vers la tuberculose active.

Malheureusement, le manque de personnel et de ressources adéquats dans de nombreuses régions rend difficile l'enquête sur les contacts.^{65,129} Cette incapacité de mener des enquêtes ciblées sur les contacts aboutit à des occasions manquées de prévention de cas supplémentaires de tuberculose, surtout parmi les enfants. Il faut donc des mesures plus énergiques pour surmonter les barrières aux pratiques optimales de lutte antituberculeuse.

STANDARD 17. Tous les dispensateurs de soins doivent déclarer les nouveaux cas et les cas de retraitement de la tuberculose ainsi que les résultats de ces traitements aux autorités sanitaires locales, conformément aux dispositions légales et réglementaires.

Résumé des justifications et des preuves

La déclaration des cas de tuberculose aux programmes de lutte antituberculeuse locaux est une fonction essentielle pour la santé publique et, dans de nombreux pays, la loi la rend obligatoire. Dans l'idéal, la conception du système de déclaration, étayée par le cadre juridique, devrait pouvoir recevoir et intégrer les données provenant de plusieurs sources, notamment des laboratoires et des établissements de soins ainsi que des praticiens du secteur privé.

Un système de déclaration efficace permet de déterminer l'efficacité globale des programmes de lutte antituberculeuse, des besoins de ressources et de la véritable distribution ainsi que de la dynamique de la maladie au sein de la population générale, et non pas simplement de la population touchée par le programme national de lutte antituberculeuse. Dans la plupart des pays, la tuberculose est une maladie soumise à déclaration. Un système d'enregistrement (constitution de dossier médical) et de déclaration des informations sur les cas de tuberculose avec les résultats du traitement est l'un des éléments clés de la stratégie DOTS.¹⁰³ Un tel système est utile non seulement pour surveiller l'évolution et les résultats du traitement des patients individuellement, mais également pour évaluer les performances globales des programmes de lutte antituberculeuse aux niveaux mondial, national et local, et pour indiquer les faiblesses programmatiques.¹⁰³

Le système d'enregistrement et de déclaration permet le suivi ciblé et individualisé des patients pour aider ceux qui ne font pas de progrès adéquats (c.-à-d. qui ont un échec du traitement).¹⁰³ Le système permet également d'évaluer les performances du praticien, de l'hôpital ou de l'établissement de soins, du système de santé local et du pays dans l'ensemble. Enfin, un système d'enregistrement et de déclaration assure la responsabilité.

Bien que d'une part la déclaration aux autorités publiques sanitaires soit essentielle, il est d'autre part essentiel que la confidentialité des informations du patient soit maintenue. C'est donc pourquoi la déclaration doit suivre des canaux prédéfinis en appliquant des procédures normalisées garantissant que seules les personnes autorisées auront accès à l'information. Ces mesures de sauvegarde doivent être mises au point par les programmes nationaux de lutte antituberculeuse pour assurer la confidentialité de l'information concernant les patients.

La déclaration des cas de tuberculose aux autorités du programme local de lutte contre la tuberculose est une fonction essentielle de la santé publique. Le système d'enregistrement et de déclaration permet d'aider les patients par des mesures de suivi ciblées et individualisées.

Besoins de recherche



La recherche dans les domaines opérationnels et cliniques sert à suppléer aux travaux en cours ciblant le développement d'outils nouveaux pour la lutte contre la tuberculose—nouveaux tests diagnostiques, médicaments et vaccins.

Dans le cadre du processus de développement des *Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose (SITT)*, plusieurs domaines clés ont été identifiés comme nécessitant de la recherche complémentaire (Tableau 6). Les examens systématiques et les études de recherche (certaines étant actuellement en cours) dans ces domaines sont d'importance critique pour générer les preuves à l'appui de l'administration de soins et de lutte contre la tuberculose rationnels. La recherche dans ces domaines opérationnel et clinique sert à suppléer aux travaux en cours centrés sur le développement de nouveaux outils pour la lutte antituberculeuse—des nouveaux tests diagnostiques,¹³³ médicaments¹³⁴ et vaccins.¹³⁵

Les domaines clés exigeant de la recherche supplémentaire comprennent :

- Diagnostic et dépistage de cas
- Traitement, surveillance et soutien
- Santé publique et recherche opérationnelle

TABLEAU 6.

Domaines prioritaires pour la recherche et l'évaluation

DOMAINES DE RECHERCHE	QUESTIONS SPECIFIQUES À LA RECHERCHE
<p>Diagnostic et dépistage des cas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Quelle sont la sensibilité et la spécificité des divers seuils pour la toux chronique (par ex., deux semaines au lieu de trois) comme test de dépistage pour déterminer qui doit être évalué pour la tuberculose ? Comment les conditions locales telles que la prévalence de tuberculose, d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive affectent-elles le seuil ? ■ Quelle est la stratégie/l'algorithme diagnostique optimal pour établir un diagnostic de tuberculose chez des patients soupçonnés d'avoir la maladie mais dont les frottis d'expectoration sont négatifs ? La stratégie devrait-elle être modifiée chez les patients séropositifs pour le VIH ? ■ Quel est l'algorithme diagnostique optimal pour les enfants soupçonnés d'avoir la tuberculose ? ■ Quel est le rôle des essais thérapeutiques d'antituberculeux dans le diagnostic de la tuberculose à frottis négatifs ? ■ Quels sont la valeur et le rôle de la concentration d'expectoration pour améliorer la précision et le rendement de l'examen microscopique du frottis ? ■ Quelle est l'influence du traitement par blanchiment de l'expectoration sur la précision et le rendement de l'examen microscopique du frottis d'expectoration ? ■ Quels sont le rôle, la fiabilité et l'applicabilité de l'examen microscopique par fluorescence dans les conditions normales sur le terrain, dans les régions ayant une forte ou faible prévalence de VIH ? ■ Existe-t-il une fonction à remplir visant au dépistage plus intensif des cas dans les environnements où le VIH est endémique et sévit fréquemment ? ■ Quelle est la contribution de l'usage normal de cultures bacillaires pour le traitement et la lutte contre la tuberculose dans des régions où sa prévalence est élevée ? ■ Existe-t-il une place pour des méthodes de culture bacillaire rapide dans les programmes de lutte contre la tuberculose ? ■ Quels sont les facteurs qui provoquent des retards dans l'établissement d'un diagnostic de tuberculose ? ■ Quelle est l'influence de l'engagement d'anciens patients tuberculeux (ou de patients actuels) et/ou d'organismes de patients dans le dépistage actif de cas ? ■ Quel est le rôle de la déclaration par composants du système de santé autres que les dispensateurs de soins directs aux patients ?

DOMAINES DE RECHERCHE	QUESTIONS SPECIFIQUES À LA RECHERCHE
<p>Traitement, surveillance et soutien</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Quelles sont les interventions efficaces pour l'amélioration de l'adhésion (des adultes et des enfants) à la thérapie antituberculeuse ? ■ Quelle est l'efficacité du traitement sous supervision directe (TOD) par rapport aux autres mesures visant à l'amélioration de l'adhésion au traitement ? ■ Quel est le rôle des associations à doses fixes (ADF) dans l'amélioration de l'observance ? ■ Quelle est la durée optimale de la thérapie antituberculeuse chez les patients séropositifs pour le VIH ? ■ Quelles sont les interventions qui aident à réduire la mortalité chez les malades tuberculeux séropositifs pour le VIH ? ■ Quelle est l'efficacité du traitement standardisé par rapport au traitement individualisé dans la prise en charge de la tuberculose à bacilles mono-résistants et multirésistants ? ■ Quelle est la pertinence des résultats de tests sur la sensibilité à un antituberculeux de seconde ligne pour déterminer les thérapies individualisées ? ■ Quelles sont les doses d'antituberculeux et la durée de traitement optimales pour les enfants ? ■ Quelle est l'influence de l'engagement d'anciens tuberculeux (ou de patients actuels) et/ou d'organismes de patients sur l'amélioration de l'observance ?
<p>Santé publique et recherche opérationnelle</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Quel est l'effet de la stratégie DOTS sur la propagation de la tuberculose parmi les populations ayant des taux élevés de tuberculose à bacilles multirésistants ? ■ Quel est l'impact de l'infection par le VIH sur l'efficacité des programmes DOTS ? ■ Quelles sont les interventions ou les mesures utiles pour améliorer les pratiques de prise en charge de la tuberculose par les médecins du secteur privé ? ■ Quel est l'impact du traitement de l'infection tuberculeuse latente sur le fardeau de la tuberculose dans les environnements à prévalence élevée du VIH ? ■ Quelle est l'influence de l'engagement d'anciens tuberculeux (ou de patients actuels) et/ou d'organismes de patients pour l'amélioration des programmes de lutte contre la tuberculose dans les régions où les ressources humaines sont insuffisantes ? ■ Quels sont les modèles optimaux pour l'intégration des soins antituberculeux et anti-VIH ?

Références

1. Hopewell PC, Pai M. Tuberculosis, vulnerability, and access to quality care. *JAMA* 2005;293(22):2790–3.
2. World Health Organization. Guidelines for WHO Guidelines. Geneva: World Health Organization, 2003: 1–24.
3. Hadley M, Maher D. Community involvement in tuberculosis control: lessons from other health care programmes. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(5):401–8.
4. World Health Organization. Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings. Geneva: World Health Organization, 1999.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR* 2005;54(RR-17):1–141.
6. World Health Organization. Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financing. WHO Report 2005. Geneva: World Health Organization, 2005: 1–247.
7. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1009–21.
8. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999;282(7):677–86.
9. Dye C, Watt CJ, Bleed DM, Hosseini SM, Raviglione MC. The evolution of tuberculosis control, and prospects for reaching the millennium development goals. *JAMA* 2005;293:2767–75.
10. Uplekar M. Involving private health care providers in delivery of TB care: global strategy. *Tuberculosis* 2003;83(1-3):156–64.
11. Uplekar M, Pathania V, Raviglione M. Private practitioners and public health: weak links in tuberculosis control. *Lancet* 2001;358(9285):912–6.
12. World Health Organization. Involving private practitioners in tuberculosis control: issues, interventions, and emerging policy framework. Geneva: World Health Organization, 2001: 1–81.
13. World Health Organization. Public-private mix for DOTS. Practical tools to help implementation. Geneva: World Health Organization, 2003.
14. Cheng G, Tolhurst R, Li RZ, Meng QY, Tang S. Factors affecting delays in tuberculosis diagnosis in rural China: a case study in four counties in Shandong Province. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99(5):355–62.
15. Lonroth K, Thuong LM, Linh PD, Diwan VK. Delay and discontinuity--a survey of TB patients' search of a diagnosis in a diversified health care system. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(11):992–1000.
16. Olle-Goig JE, Cullity JE, Vargas R. A survey of prescribing patterns for tuberculosis treatment amongst doctors in a Bolivian city. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(1):74–8.
17. Prasad R, Nautiyal RG, Mukherji PK, Jain A, Singh K, Ahuja RC. Diagnostic evaluation of pulmonary tuberculosis: what do doctors of modern medicine do in India? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(1):52–7.
18. Shah SK, Sadiq H, Khalil M, et al. Do private doctors follow national guidelines for managing pulmonary tuberculosis in Pakistan? *East Mediterr Health J* 2003;9(4):776–88.
19. Singla N, Sharma PP, Singla R, Jain RC. Survey of knowledge, attitudes and practices for tuberculosis among general practitioners in Delhi, India. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(5):384–9.
20. Suleiman BA, Houssein AI, Mehta F, Hinderaker SG. Do doctors in north-western Somalia follow the national guidelines for tuberculosis management? *East Mediterr Health J* 2003;9(4):789–95.
21. Uplekar MW, Shepard DS. Treatment of tuberculosis by private general practitioners in India. *Tubercle* 1991;72(4):284–90.
22. World Health Organization. Toman's tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring (second edition). Geneva: World Health Organization, 2004: 1–332.
23. WHO/IUATLD/KNCV. Revised international definitions in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(3):213–5.
24. World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. Geneva: World Health Organization, 2003.
25. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trébuçq A. Management of tuberculosis. A guide for low income countries. 5th edition. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.

26. World Health Organization. Respiratory care in primary care services: a survey in 9 countries. Geneva: World Health Organization, 2004.
27. Luelmo F. What is the role of sputum microscopy in patients attending health facilities? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 7–10.
28. Organizacion Panamericana de la Salud. Control de Tuberculosis en America Latina: Manual de Normas y Procedimientos para programas Integrados. Washington, D.C.: Organizacion Panamericana de la Salud, 1979.
29. Santha T, Garg R, Subramani R, et al. Comparison of cough of 2 and 3 weeks to improve detection of smear-positive tuberculosis cases among out-patients in India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(1):61–8.
30. Khan J, Malik A, Hussain H, et al. Tuberculosis diagnosis and treatment practices of private physicians in Karachi, Pakistan. *East Mediterr Health J* 2003;9(4):769–75.
31. Harries AD, Hargreaves NJ, Kemp J, et al. Deaths from tuberculosis in sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1. *Lancet* 2001;357(9267):1519–23.
32. Maher D, Harries A, Getahun H. Tuberculosis and HIV interaction in sub-Saharan Africa: impact on patients and programmes; implications for policies. *Trop Med Int Health* 2005;10(8):734–42.
33. Mukadi YD, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001;15(2):143–52.
34. Harries A. What is the additional yield from repeated sputum examinations by microscopy and culture? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 46–50.
35. Mase S, Ng V, Henry MC, et al. Yield of serial sputum smear examinations in the evaluation of pulmonary tuberculosis: a systematic review (unpublished report). Geneva: Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR), World Health Organization, and Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). 2005.
36. Rieder HL, Chiang CY, Rusen ID. A method to determine the utility of the third diagnostic and the second follow-up sputum smear examinations to diagnose tuberculosis cases and failures. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(4):384–391.
37. Gopi PG, Subramani R, Selvakumar N, Santha T, Eusuff SI, Narayanan PR. Smear examination of two specimens for diagnosis of pulmonary tuberculosis in Tiruvallur District, south India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(7):824–8.
38. Van Deun A, Salim AH, Cooreman E, et al. Optimal tuberculosis case detection by direct sputum smear microscopy: how much better is more? *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(3):222–30.
39. Sarin R, Mukerjee S, Singla N, Sharma PP. Diagnosis of tuberculosis under RNTCP: examination of two or three sputum specimens. *Indian J Tuberc* 2001(48):13–16.
40. Steingart KR, Ng V, Henry MC, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity and yield of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review (unpublished report). Geneva: Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR), World Health Organization, and Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). 2005.
41. Henry MC. Conventional light microscopy versus fluorescence microscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review: University of California, Berkeley, Master's Thesis, Spring 2005.
42. Steingart KR, Ng V, Henry MC, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review (unpublished report). Geneva: Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR), World Health Organization, and Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). 2005.
43. Mtei L, Matee M, Herfort O, et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. *Clin Infect Dis* 2005;40(10):1500–7.
44. Koppaka R, Bock N. How reliable is chest radiography? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 51–60.
45. Harries A. What are the relative merits of chest radiography and sputum examination (smear microscopy and culture) in case detection among new outpatients with prolonged chest symptoms? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 61–65.

46. 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 1974, Delhi.
47. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(2):97–107.
48. Siddiqi K, Lambert ML, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis* 2003;3(5):288–296.
49. Bah B, Massari V, Sow O, et al. Useful clues to the presence of smear-negative pulmonary tuberculosis in a West African city. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(7):592–8.
50. Oyewo TA, Talbot EA, Moeti TL. Non-response to antibiotics predicts tuberculosis in AFB-smear-negative TB suspects, Botswana, 1997-1999 (abstract). *Int J Tuberc Lung Dis* 2001(5(Suppl 1)): S126.
51. Somi GR, O'Brien RJ, Mfinanga GS, Ipuge YA. Evaluation of the MycoDot test in patients with suspected tuberculosis in a field setting in Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(3):231–8.
52. Wilkinson D, De Cock KM, Sturm AW. Diagnosing tuberculosis in a resource-poor setting: the value of a trial of antibiotics. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91(4):422–4.
53. Sterling TR. The WHO/IUATLD diagnostic algorithm for tuberculosis and empiric fluoroquinolone use: potential pitfalls. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(12):1396–400.
54. van Deun A. What is the role of mycobacterial culture in diagnosis and case finding? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 35–43.
55. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, Kim T, Rochester DF. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pretreatment and positive smears post-treatment. *Am Rev Respir Dis* 1984;129(2):264–8.
56. Toman K. How many bacilli are present in a sputum specimen found positive by smear microscopy? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 11-13.
57. Toman K. How reliable is smear microscopy? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 14–22.
58. Menzies D. What is the current and potential role of diagnostic tests other than sputum microscopy and culture? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 87–91.
59. Pai M. The accuracy and reliability of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *Natl Med J India* 2004;17(5):233–6.
60. Pai M, Flores LL, Hubbard A, Riley LW, Colford JM, Jr. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2004;4(1):6.
61. Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM, Jr. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003;3(10):633–43.
62. Flores LL, Pai M, Colford JM, Jr., Riley LW. In-house nucleic acid amplification tests for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum specimens: meta-analysis and meta-regression. *BMC Microbiol* 2005;5:55.
63. Nahid P, Pai M, Hopewell PC. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Proc Am Thorac Soc* In Press.
64. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* 2003;3(10):624–32.
65. Gie RP, Beyers N, Schaaf HS, Goussard P. The challenge of diagnosing tuberculosis in children: a perspective from a high incidence area. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Suppl A:S147–9.
66. Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(12):1038–45.
67. Nelson LJ, Wells CD. Tuberculosis in children: considerations for children from developing countries. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15(3):150–4.
68. World Health Organization. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition : guidelines for care at the first-referral level in developing countries. Geneva: World Health Organization, 2000.

69. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):603–62.
70. Gelband H. Regimens of less than six months for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001362.
71. Santha T. What is the optimum duration of treatment? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 144–151.
72. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis* 2003;37(1):101–12.
73. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364(9441):1244–51.
74. Okwera A, Johnson JL, Luzze H, et al. Comparison of intermittent continuous phase ethambutol with two rifampicin containing regimens in human immunodeficiency virus (HIV) infected adults with pulmonary tuberculosis in Kampala, Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005 (in press).
75. Mitchison DA. Antimicrobial therapy for tuberculosis: justification for currently recommended treatment regimens. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25(3):307–315.
76. Frieden TR. What is intermittent treatment and what is the scientific basis for intermittency? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 130–138.
77. 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(2):89–98.
78. 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. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(4 Pt 1):700–6.
79. Tuberculosis Research Centre. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(1):40–5.
80. Bechan S, Connolly C, Short GM, Standing E, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis given twice weekly in the workplace in urban South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91(6):704–7.
81. Caminero JA, Pavon JM, Rodriguez de Castro F, et al. Evaluation of a directly observed six months fully intermittent treatment regimen for tuberculosis in patients suspected of poor compliance. *Thorax* 1996;51(11):1130–3.
82. Cao JP, Zhang LY, Zhu JQ, Chin DP. Two-year follow-up of directly-observed intermittent regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis in China. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(5):360–4.
83. Rieder HL. What is the evidence for tuberculosis drug dosage recommendations? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004:141–143.
84. Rieder HL. What is the dosage of drugs in daily and intermittent regimens? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004:139–140.
85. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ* 2001;79(1):61–8.
86. Panchagnula R, Agrawal S, Ashokraj Y, et al. Fixed dose combinations for tuberculosis: Lessons learned from clinical, formulation and regulatory perspective. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004;26(9):703–21.
87. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
88. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(1):10–5.
89. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD003343.

90. Volmink J, Matchaba P, Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet* 2000;355(9212):1345–50.
91. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus Statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. *JAMA* 1998;279(12):943–8.
92. Sbarbaro J. What are the advantages of direct observation of treatment? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 183–184.
93. Sbarbaro J. How frequently do patients stop taking treatment prematurely? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 181–182.
94. Pope DS, Chaisson RE. TB treatment: as simple as DOT? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(7):611–5.
95. Gordon AL. Interventions other than direct observation of therapy to improve adherence of tuberculosis patients: a systematic review: University of California, Berkeley, Master's Thesis, Spring 2005.
96. World Health Organization. An Expanded DOTS Framework for Effective Tuberculosis Control. Geneva: World Health Organization, 2002.
97. World Health Organization. The Global Plan to Stop Tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2001.
98. Frieden TR. Can tuberculosis be controlled? *Int J Epidemiol* 2002;31(5):894–9.
99. World Health Organization. Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI): Acute Care. Geneva: World Health Organization, 2004.
100. World Health Organization. Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI): Chronic HIV care with ARV therapy. Geneva: World Health Organization, 2004.
101. World Health Organization. Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI): General principles of good chronic care. Geneva: World Health Organization, 2004.
102. Santha T. How can the progress of treatment be monitored? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 250–252.
103. Maher D, Raviglione MC. Why is a recording and reporting system needed, and what system is recommended? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 270–273.
104. Bock N, Reichman LB. Tuberculosis and HIV/AIDS: Epidemiological and Clinical Aspects (World Perspective). *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25(3):337–44.
105. World Health Organization. TB/HIV: A clinical manual. Geneva: World Health Organization, 2004.
106. World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. Guidelines for a public health approach. Geneva: World Health Organization, 2002.
107. Nunn P, Williams B, Floyd K, Dye C, Elzinga G, Raviglione M. Tuberculosis control in the era of HIV. *Nat Rev Immunol* 2005;5(10):819–26.
108. UNAIDS/WHO. UNAIDS/WHO Policy Statement on HIV Testing: UNAIDS, 2004: 1–3.
109. El-Sadr WM, Perlman DC, Denning E, Matts JP, Cohn DL. A review of efficacy studies of 6-month short-course therapy for tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: differences in study outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32(4):623–32.
110. Harries A. How does treatment of tuberculosis differ in persons infected with HIV? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 169–172.
111. Hopewell PC, Chaisson RE. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. Tuberculosis: a comprehensive international approach, 2nd Edition. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000: 525–552.
112. Dlodlo RA, Fujiwara PI, Enarson DA. Should tuberculosis treatment and control be addressed differently in HIV-infected and -uninfected individuals? *Eur Respir J* 2005;25(4):751–7.
113. Chimzizi R, Gausi F, Bwanali A, et al. Voluntary counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole are associated with improved TB treatment outcomes under routine conditions in Thyolo District, Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(5):579–85.

114. Chimzizi RB, Harries AD, Manda E, Khonyongwa A, Salaniponi FM. Counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole for TB patients in Malawi: from research to routine implementation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(8):938–44.
115. Grimwade K, Sturm AW, Nunn AJ, Mbatha D, Zungu D, Gilks CF. Effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis on mortality in adults with tuberculosis in rural South Africa. *AIDS* 2005;19(2):163–8.
116. Mwaungulu FB, Floyd S, Crampin AC, et al. Cotrimoxazole prophylaxis reduces mortality in human immunodeficiency virus-positive tuberculosis patients in Karonga District, Malawi. *Bull World Health Organ* 2004;82(5):354–63.
117. Zachariah R, Spielmann MP, Chinji C, et al. Voluntary counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole reduces mortality in tuberculosis patients in Thyolo, Malawi. *AIDS* 2003;17(7):1053–61.
118. Zachariah R, Spielmann MP, Harries AD, Gomani P, Bakali E. Cotrimoxazole prophylaxis in HIV-infected individuals after completing anti-tuberculosis treatment in Thyolo, Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(12):1046–50.
119. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (WHO/htm/tb/2006.361) Geneva: World Health Organization, 2005.
120. Coninx R, Mathieu C, Debacker M, et al. First-line tuberculosis therapy and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in prisons. *Lancet* 1999;353(9157):969–73.
121. Edlin BR, Tokars JL, Grieco MH, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;326(23):1514–21.
122. Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, et al. An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1992;117(3):177–83.
123. Schaaf HS, Van Rie A, Gie RP, et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(8):695–9.
124. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third Report. The WHO/IUATLD project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Geneva: World Health Organization, 2004.
125. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005;25(5):928–36.
126. Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363(9407):474–81.
127. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005;25(3):564–9.
128. Etkind SC, Veen J. Contact follow-up in high and low-prevalence countries. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. Tuberculosis: a comprehensive international approach, 2nd Edition. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000: 377–399.
129. Rieder HL. Contacts of tuberculosis patients in high-incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(12 Suppl 3):S333–6.
130. Mohle-Boetani JC, Flood J. Contact investigations and the continued commitment to control tuberculosis. (Editorial). *JAMA* 2002;287:1040.
131. Reichler MR, Reves R, Bur S, et al. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA* 2002;287(8):991–5.
132. Morrison JL, Pai M, Hopewell P. Yield of tuberculosis contact investigations within households in high incidence countries: a systematic review [Abstract 239]. Infectious Diseases Society of America (IDSA) 43rd Annual Meeting 2005, San Francisco, October 6–9, 2005.
133. Perkins MD. New diagnostic tools for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(12 Suppl 2):S182–8.
134. O'Brien RJ, Spigelman M. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. *Clin Chest Med* 2005;26(2):327–40, vii.
135. Brennan MJ. The tuberculosis vaccine challenge. *Tuberculosis* 2005;85(1-2):7–12.

Sources des photos

Couverture - haut

Pérou 1997
Photographe : Jad Davenport
Références : OMS/TBP/Davenport
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Couverture - milieu

Maroc 1998
Photographe : Jad Davenport
Références : OMS/TBP/Davenport
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Couverture - bas

Inde 2004
Photographe : Gary Hampton
Références : OMS/TBP/Hampton
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 5

Inde 2004
Photographe : Gary Hampton
Références : OMS/TBP/Gary Hampton
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 11

Éthiopie 2003
Photographe : Jan van den Hombergh
Références : OMS/TBP/Jan van den Hombergh
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 17

Myanmar 2001
Photographe : Virginia Arnold
Références : OMS/TBP/Arnold
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 19

Maroc 1998
Photographe : Jad Davenport
Références : OMS/TBP/Davenport
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 21

Pérou 1997
Photographe : Jad Davenport
Références : OMS/TBP/Davenport
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 22

Chine 2004
Photographe : Pierre Virost
Références : OMS/TBP/Pierre Virost
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 25

Pérou 1997
Photographe : Jad Davenport
Références : OMS/TBP/Davenport
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 26

Inde 2004
Photographe : Gary Hampton
Références : OMS/TBP/Hampton
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 29

Inde 2004
Photographe : Gary Hampton
Références : OMS/TBP/Gary Hampton
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 30

Pérou 1997
Photographe : Jad Davenport
Références : OMS/TBP/Davenport
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 33

Chine 2004
Photographe : Pierre Virost
Références : OMS/TBP/Pierre Virost
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 37

Inde 2004
Photographe : Gary Hampton
Références : OMS/TBP/Gary Hampton
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 38

Ouganda 2003
Photographe : Gary Hampton
Références : OMS/TBP/Gary Hampton
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 41

Pérou 1997
Photographe : Jad Davenport
Références : OMS/TBP/Davenport
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 43

Afrique du Sud 2003
Photographe : Gary Hampton
Références : OMS/TBP/Gary Hampton
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 45

Éthiopie 2003
Photographe : Jan van den Hombergh
Références : OMS/TBP/Jan van den Hombergh
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

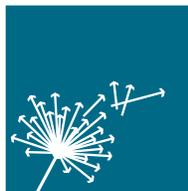
Page 47

Pérou 1997
Photographe : Jad Davenport
Références : OMS/TBP/Davenport
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

Page 49

Chine 2004
Photographe : Pierre Virost
Références : OMS/TBP/Pierre Virost
Source : Partenariat Halte à la tuberculose

CONCEPTION ET MAQUETTE PAR :



FRANCIS J. CURRY
NATIONAL
TUBERCULOSIS
CENTER

UNIVERSITÉ DE CALIFORNIE, SAN FRANCISCO
www.nationaltbcenter.edu