REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION-DISCIPLINE-TRAVAIL

MINISTERE DE LA SANTE
ET DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA

PROGRAMME NATIONAL
DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

# DIRECTIVES NATIONALES DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA TUBERCULOSE

**Février 2011** -

# Table des matières

**Liste des abreviations** ..... **2**

**I. Regles de prescription du traitement antituberculeux** ..... **4**

**II. Medicaments du programme national de lutte contre la tuberculose pour le traitement de la tuberculose phamacosensible** ..... **4**

**II-1 Les formes combinees** ..... **4**

**II-2 Les formes simples** ..... **4**

**II-3 Regime pour les nouveaux cas : 2RHZE/4RH** ..... **5**

**II-4 Regime de retraitement (2RHZES / 1RHZE / 5RHE)** ..... **6**

**II-5 Regime therapeutique des cas particuliers** ..... **7**

**II-6 Traitement du malade tuberculeux co-infecte par le VIH** ..... **7**

**III. Traitement de la tuberculose à bacilles multi resistants** ..... **8**

# Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des groupes de médicaments antituberculeux ..... 3

Tableau 2 : Prescription du régime de 1ère ligne avec les formes combinées d'antituberculeux chez l'adulte ..... 5

Tableau 3 : Prescription du régime de 1ère ligne avec les formes combinées d'antituberculeux chez l'enfant ..... 5

Tableau 4 : Prescription du régime de 2ème ligne avec les formes combinées d'antituberculeux chez l'adulte ..... 6

Tableau 5 : Prescription du régime de 2ème ligne avec les formes combinées d'antituberculeux chez l'enfant ..... 6

Tableau 6 : ARV pour les patients tuberculeux traités par des régimes comprenant la Rifampicine ..... 7

Tableau 7 : Médicaments antituberculeux de seconde intention ..... 8

## LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|---|---|
| ARV | : Anti rétro viral |
| CD4 | : lymphocyte T4 |
| E | : Ethambutol |
| H | : Isoniazide |
| OMS | : Organisation Mondiale de la Santé |
| RH | : Association Rifampicine - Isoniazide |
| S | : Streptomycine |
| SIDA | : Syndrome Immunodéficience Acquis |
| TB | : Tuberculose |
| TB-MR | : Tuberculose Multi-résistante |
| TB/VIH | : Co-infection Tuberculose VIH |
| UICTMR | : Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires |
| VIH1 | : Virus de l'Immuno-déficience Humaine 1 |
| VIH2 | : Virus de l'Immuno-déficience Humaine 2 |
| Km | : Kanamycine |
| Lfx | : Levofloxacine |
| Pto | : Prothionamide |
| Cfz | : Clofazimine |
| Gfx | : Gatifloxacine |
| Cs | : Cyclosérine |
| PAS | : Acide Para-amino Salicylique |
| Eth | : Ethionamide |
| Ofx | : Ofloxacine |

En Côte d'Ivoire, le traitement de la tuberculose est gratuit et se fait en ambulatoire. L'hospitalisation est réservée aux malades gravement atteints, ou présentant des complications (hémoptysie, pneumothorax spontané) ou encore à ceux qui souffrent d'affections associées nécessitant une hospitalisation. Au cours de l'hospitalisation, le traitement sera étroitement supervisé.

**Tableau 1 : Classification des groupes de médicaments antituberculeux**

| **Groupe** | **Médicaments (Abréviations)** |
|---|---|
| **Groupe1**/ Agents antituberculeux oraux de première intention | - Isoniazide (H)<br>- Rifampicine (R)<br>- Ethambutol (E)<br>- Pyrazinamide(Z)<br>- Rifabutine (Rfb)* |
| **Groupe2**/ Agents antituberculeux injectables | - Streptomycine (S)<br>- Kanamycine (Km)<br>- Amikacine (Am)<br>- Capréomycine (Cm) |
| **Groupe3**/ Fluoroquinolones | - Ofloxacine (Ofx)<br>- Levofloxacine (Lfx)<br>- Moxifloxacine (Mfx)<br>- Gatifloxacine ( Gfx) |
| **Groupe4**/ Agents antituberculeux oraux bactériostatiques de seconde intention | - Ethionamide (Eto)<br>- Prothinamide (Pto)<br>- Cyclosérine (Cs)<br>- Térizidone (Trd)<br>- Acide P-aminosalicylique (PAS) |
| **Groupe5**/ Agents antituberculeux dont l'efficacité n'est pas sûre (non recommandés par l'OMS pour un usage systématique chez les malades atteints de TB-MR) | - Clofazimine (Cfz)<br>- Amoxicilline/Clavulanate (Amx/Clv)<br>- Clarithromycine (Clr)<br>- Linézolide (Lzd)<br>- Thiacetazone (Thz)<br>- High-dose isoniaside ( high-dose H)*<br>- Imipenem/Cilastatin (Ipm/Cln) |

## I. REGLES DE PRESCRIPTION DU TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX -

Il ne faut jamais commencer un traitement antituberculeux avant d'avoir obtenu un diagnostic de certitude. Dans les structures sanitaires la priorité doit être accordée à la bacilloscopie donc aux cas à frottis positifs. Les tuberculeux à microscopie négative et les tuberculeux souffrant de formes extra-pulmonaires de la tuberculose doivent également bénéficier du même traitement.

Pour être efficace, la chimiothérapie doit obéir aux règles suivantes :

- une association convenable de médicaments antituberculeux pour éviter l'émergence des sources résistantes ;
- une posologie correcte pour assurer la stérilisation des lésions ;
- une prise régulière des médicaments
- une durée suffisante du traitement antituberculeux ;
- une prise à jeun le matin sous la supervision d'une personne formée et sensibilisée.

La chimiothérapie a pour but de guérir au moins 85 % de tous les cas de tuberculose à frottis positif dépistés et mis en traitement afin de rompre la chaîne de transmission de la maladie.

Les médicaments doivent être administrés à tous les malades porteurs d'une tuberculose confirmée. Ils doivent être réservés en priorité aux malades cracheurs de bacilles. Les médicaments doivent être disponibles et gratuits pour tous les malades.

## II. MEDICAMENTS DU PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE POUR LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PHAMACOSENSIBLE -

Il existe deux formes de médicaments

### II-1 les formes combinées

Elles sont les plus utilisées. Elles améliorent l'observance du traitement. Il existe 7 formes :

- **RHZE** : association comprenant 150 mg de Rifampicine, 75 mg d'Isoniazide, 400 mg de Pyrazinamide et 275 mg d'Ethambutol.
- **RHZ adulte** : association comprenant150 mg Rifampicine, 75 mg d'Isoniazide, 400 mg de Pyrazinamide ;
- **RHZ enfant** : association comprenant 60 mg Rifampicine, 30 mg d'Isoniazide, 150 mg de Pyrazinamide ;(forme pédiatrique sous forme de granulée)
- **RHE** : association comprenant150 mg Rifampicine, 75 mg d'Isoniazide, 275 mg d'Ethambutol ;
- **RH150/75** : association comprenant150 mg Rifampicine, 75 mg d'Isoniazide ;
- **RH 300/150 :** association comprenant 300 mg de Rifampicine et 150 mg d'Isoniazide
- **EH :** association 400 mg d'Ethambutol et 150 mg d'Isoniazide ;

### II-2 Les formes simples

Elles sont utilisées en cas d'intolérance aux formes combinées :

- **Isoniazide (H**), sous forme de comprimé dosé à 50 mg, 100 mg, 300 mg ;
- **Ethambutol (E**), sous forme de comprimé dosé à 400 mg.
- **Streptomycine** (S) disponible sous forme de poudre de 1 g ou de 0,75 g pour injection intramusculaire. ;
- **Pyrazinamide(Z**), sous forme de comprimé dosé à 400 mg ;
- **Rifampicine(R)** sous la forme de gélule dosée à 300 mg ;

Le traitement doit comporter une phase initiale intensive qui associe au moins 4 médicaments et une phase de continuation ou d'entretien, associant au moins 2 médicaments. En conformité avec les recommandations de l'OMS, la Côte d'Ivoire a adopté les régimes suivants :

- **2RHZE/4RH** pour les nouveaux cas(le traitement de 1ère ligne ou traitement standard)
- **2RHZES/1RHZE/5RHE** pour les retraitements (le traitement de 2ème ligne ou retraitement)

### II-3 REGIME POUR LES NOUVEAUX CAS : 2RHZE/4RH

**Durée du traitement :** 6 mois.
**Phase intensive (2 mois)** : Rifampicine **(R)**, Isoniazide **(H)**, Pyrazinamide **(Z)** et Ethambutol **(E)**
**Phase d'entretien ou phase de continuation (4 mois**) : Rifampicine **(R)** et l'Isoniazide **(H)**,.

**Indications :**

1. cas de tuberculose nouvellement diagnostiqués et qui n'ont jamais reçu un traitement antituberculeux antérieurement. Il est appliqué à toutes les formes de tuberculose quel que soit le statut sérologique VIH.
2. Malades ayant reçu moins d'un mois de traitement, qui ont interrompu le traitement et qui ont à nouveau des frottis positifs.

**Posologie des médicaments**

Les antituberculeux sont associés selon des combinaisons fixes et le nombre de comprimés à prescrire en fonction du poids du malade est indiqué ci-dessous.

**Tableau 2 : Prescription du régime de 1ère ligne avec les formes combinées d'antituberculeux chez l'adulte**

| Mois de traitement | Médicaments | Poids en kg | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 30-39 | 40-54 | 55-70 | >70 |
| 2 mois pour la phase initiale intensive **(2RHZE)** | {RHZE} forme combinée (R150mg + H 75mg + Z 400mg + E 275mg) | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4 mois pour la phase de continuation **(4RH)** | {RH} forme combinée (R150mg + H 75mg) | 2 | 3 | 4 | 5 |

**Tableau 3 : Prescription du régime de 1ère ligne avec les formes combinées d'antituberculeux chez l'enfant**

| Mois de traitement | Médicaments | Poids en Kg | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <7 | 8-9 | 10-14 | 15-19 | 20-24 | 25-29 |
| 2 mois pour la phase initiale intensive **(2RHZ + E)** | {RHZ} forme combinée (R 60mg + H 30mg+ Z 150 mg) | **1** | **1.5** | **2** | **3** | **4** | **5** |
| | (E400mg) | **-** | **-** | **-** | **-** | **1** | **1** |
| 4 mois pour la phase de continuation **(4RH)** | {RH} forme combinée (R 60mg + H 30mg) | **1** | **1.5** | **2** | **3** | **4** | **5** |

## II-4 REGIME DE RETRAITEMENT (2RHZES / 1RHZE / 5RHE)

**Durée du traitement :** 8 mois.

**Phase initiale** **(3 mois)**

- deux premiers mois : Rifampicine **(R)**, Isoniazide (**H**), Pyrazinamide**(Z**), Ethambutol (**E),** et Streptomycine(**S**) injectable (**2RHZES**).
- A la fin du 2ième mois : arrêt de la Streptomycine(**S)** poursuite de Rifampicine (R), Isoniazide (**H**), Pyrazinamide(**Z**), Ethambutol (**E**) pendant un mois **(1RHZE).**

**Phase de continuation** **(5 mois)** :

- Rifampicine(R), Isoniazide (H), Ethambutol (**E**) (**5RHE)**.

**Indications :**

1. cas d'échec au traitement de première ligne,
2. cas de rechute ou de reprise après abandon du traitement de 2 mois ou plus.

NB : en cas d'échec, le CAT de région fera un prélèvement de crachat à acheminer au CNR pour culture et mycobiogramme afin d'adapter le traitement.

**Posologie des médicaments**

**Tableau 4 : Prescription du régime de 2ème ligne avec les formes combinées d'antituberculeux chez l'adulte**

| Mois de traitement | Médicaments | Poids en kg | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 30-39 | 40-54 | 55- 70 | >70 |
| 2 premiers mois pour la phase initiale intensive **(2RHZES)** | {RHZE} forme combinée (R150mg + H 75mg + Z 400mg + E 275mg) | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | S | 0,50 g | 0,75 kg | 1,00 g | 1,00g |
| 3ème mois de la phase intensive **(1RHZE)** | {RHZE} forme combinée (RH150mg + H 75mg + Z 400mg + E 275mg) | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5 mois pour la phase de continuation **(5RHE)** | {RH} forme combinée (R150mg + H 75mg) | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | E 400mg | 1.5 | 2 | 3 | 3 |

**Tableau 5 : Prescription du régime de 2ème ligne avec les formes combinées d'antituberculeux chez l'enfant**

| Mois de traitement | Médicaments | Poids en kg | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <7 | 8-9 | 10-14 | 15-19 | 20-24 | 25-29 |
| 2 premiers mois pour la phase initiale intensive **(2RHZS+ E)** | {RHZE} forme combinée (R60mg + H 30mg + Z 150mg ) | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | (E 400mg) | - | - | - | - | 1 | 1 |
| | S | 0,25 g | 0,25 g | 0,25 g | 0,33 g | 0,50g | 0,50g |
| 3ème mois de la phase intensive **(1RHZE)** | {RHZE} forme combinée (R60mg + H 30mg + Z 150mg ) | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | (E400mg) | - | - | - | - | 1 | 1 |
| 5 mois pour la phase de continuation **(5RH)** | {RH} forme combinée (R60mg + H 30mg) | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 4 | 5 |

## II-5 REGIME THERAPEUTIQUE DES CAS PARTICULIERS

- **Enfant de moins de 5 ans : 2RHZ/4RH**

- **Femme enceinte : 1ère ligne 2RHZE/4RH**
  **Retraitement, il est déconseillé de proscrire la streptomycine** à cause du risque tératogène pour le nerf auditif du fœtus.

- **Femme allaitante : 1ère ligne 2RHZE/4RH**
  **Retraitement 2RHZES / 1RHZE / 5RHE**

Le bébé doit recevoir une chimio prophylaxie à l'isoniazide pendant 6 mois.

- **Insuffisance hépatique chronique (2RHES/6RH)**

Les régimes alternatifs sont 9RE ou 2HES/10HE.

- **Hépatite aigüe (3SE/6RH) OU (12SOE)**

- **Insuffisance rénale (2RHZ/4RH)**

## II-6 TRAITEMENT DU MALADE TUBERCULEUX CO-INFECTE PAR LE VIH

**Tableau 6 : ARV pour les patients tuberculeux traités par des régimes comprenant la Rifampicine**

| Décompte des cellules T $CD4^+$ | Recommandations |
|---|---|
| Décompte des cellules T CD4+ < 350/$mm^3$ | Commencer le traitement antituberculeux et différer le traitement ARV de 2 semaines |
| Décompte des cellules T CD4+ >350/$mm^3$ | Commencer et achever le traitement antituberculeux.<br>Débuter les ARV après achèvement du traitement antituberculeux |

Lorsque le dosage de CD4 n'est pas disponible, la priorité est d'abord donnée au traitement de la tuberculose sauf si le pronostic vital du malade est en jeu (Stade 4 de l'OMS).
Dans les cas de tuberculose pulmonaire, le pronostic vital est généralement bon, et le traitement ARV n'est envisagé que si le nombre de Lymphocytes sanguins est < 1200 cell/mm3.

## III. TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE A BACILLES MULTI RESISTANTS -

**Tableau 7 : Médicaments antituberculeux de seconde intention**

| Médicaments | Posologie (mg / kg/j) | Toxicité |
|---|---|---|
| **AMINOGLYCOSIDES** Streptomycine 1g<br>Kanamycine 1g<br>Amikacine 1g<br>Capréomycine 1g | 15 mg | Rénale ; Cochléo-vestibulaire |
| **THIONAMIDES** Ethionamide 250mg<br>Prothionamide 250mg | 10-20 mg | Hypoglycémie ; Neurologique |
| PYRAZINAMIDE 400mg | 20-30mg | Ostéo-articulaire ; Hépatique ; Rénale |
| **FLUOROQUINOLONES**<br>Ofloxacine 200mg<br>Ciprofloxacine 500mg<br>Levofloxacine 250mg<br>Gatifloxacine 400mg | 7,5-15 mg | Troubles digestifs, Rupture tendineuse, Troubles neurologiques, Endocrinienne |
| CLOFAZIMINE 50mg | 50-100mg | Ichtyose ; Sécheresse cutanée ; Coloration de la peau, cornée, urine ; Troubles digestifs |
| ETHAMBUTOL 400mg | 20-25 mg | Oculaire |
| CYCLOSERINE 250mg | 10-20 mg | Neuro-psychique |
| P.A.S. 4g | | Endocrinienne ; Allergie cutanée ; Hépatique ; Rénale |
| ISONIAZIDE 300mg | 5 mg | Ictère ; Paresthésie ; Eruption cutanée ; Pellagre |

**Protocoles thérapeutiques de la TB-MR**

- La Côte d'Ivoire a adopté le protocole suivant du 24 mois

Protocole long de 24 mois **6Z-Km-Lfx-Pto-PAS /18Z-Lfx-Pto-PAS**.
L'utilisation de l'un ou l'autre de ces protocoles dépendra des médicaments disponibles et des exigences des bailleurs.

- Un protocole plus court non encore recommandé par l'OMS mais reconnu par l'UICTMR et le Fonds Mondial au regard de ses excellents résultats sera adopté par le PNLT après consensus:

**4Km-Gfx-Pto-H-Cfz-E-Z /5 Gfx-Cfz-E-Z**
Si à la fin du 4ième mois le frottis est toujours positif, la phase intensive sera prolongée de 2 mois et la durée de la phase d'entretien restera inchangée
Pendant la prolongation de la phase intensive, la KANAMYCINE sera donnée trois fois par semaine.
Pour les patients dont les frottis demeurent toujours positifs en fin de la prolongation de la phase intensive, le traitement standardisé sera arrêté et les cliniciens adapteront le régime thérapeutique approprié selon le cas.