

Guide pratique de l'OMS sur la tuberculose

Module 1 : prévention

**Traitement préventif de
la tuberculose**



Organisation
mondiale de la Santé

Guide pratique de l'OMS sur la tuberculose

Module 1 : prévention

**Traitement préventif de
la tuberculose**

Guide pratique de l'OMS sur la tuberculose. Module 1 : prévention - traitement préventif de la tuberculose [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment]

ISBN 978-92-4-003465-5 (version électronique)

ISBN 978-92-4-003464-8 (version imprimée)

© Organisation mondiale de la Santé 2021

Certains droits réservés. La présente œuvre est disponible sous la licence Creative Commons Attribution – Pas d'utilisation commerciale – Partage dans les mêmes conditions 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO ; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.fr>).

Aux termes de cette licence, vous pouvez copier, distribuer et adapter l'œuvre à des fins non commerciales, pour autant que l'œuvre soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué ci dessous. Dans l'utilisation qui sera faite de l'œuvre, quelle qu'elle soit, il ne devra pas être suggéré que l'OMS approuve une organisation, des produits ou des services particuliers. L'utilisation du logo de l'OMS est interdite. Si vous adaptez cette œuvre, vous êtes tenu de diffuser toute nouvelle œuvre sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente. Si vous traduisez cette œuvre, il vous est demandé d'ajouter la clause de non-responsabilité suivante à la citation suggérée : « La présente traduction n'a pas été établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS ne saurait être tenue pour responsable du contenu ou de l'exactitude de la présente traduction. L'édition originale anglaise est l'édition authentique qui fait foi ».

Toute médiation relative à un différend survenu dans le cadre de la licence sera menée conformément au Règlement de médiation de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (<https://www.wipo.int/amc/fr/mediation/rules/index.html>).

Citation suggérée. Guide pratique de l'OMS sur la tuberculose. Module 1 : prévention - traitement préventif de la tuberculose [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment]. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2021. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogage à la source. Disponible à l'adresse <https://apps.who.int/iris/?locale-attribute=fr&>.

Ventes, droits et licences. Pour acheter les publications de l'OMS, voir <http://apps.who.int/bookorders>. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir <http://www.who.int/copyright>.

Matériel attribué à des tiers. Si vous souhaitez réutiliser du matériel figurant dans la présente œuvre qui est attribué à un tiers, tel que des tableaux, figures ou images, il vous appartient de déterminer si une permission doit être obtenue pour un tel usage et d'obtenir cette permission du titulaire du droit d'auteur. L'utilisateur s'expose seul au risque de plaintes résultant d'une infraction au droit d'auteur dont est titulaire un tiers sur un élément de la présente œuvre.

Clause générale de non-responsabilité. Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'OMS aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'OMS, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'OMS a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'OMS ne saurait être tenue pour responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Mis en page par Inis Communication

Table des matières

Remerciements.....	iv
Sigles et abréviations.....	vi
Définitions.....	viii
Chapitre 1. Introduction et approche.....	2
Chapitre 2. Identification des populations nécessitant un traitement préventif de la tuberculose.....	10
Chapitre 3. Écarter toute éventualité de tuberculose-maladie avant de proposer un traitement préventif de la tuberculose.....	26
Chapitre 4. Tests de dépistage de l'infection tuberculeuse.....	34
Chapitre 5. Traitement préventif de la tuberculose.....	42
Chapitre 6. Innocuité, prise en charge des manifestations indésirables et d'autres problèmes liés aux médicaments dans le traitement préventif de la tuberculose ..	66
Chapitre 7. Observance d'un traitement préventif de la tuberculose.....	84
Chapitre 8. Suivi et évaluation.....	96
Chapitre 9. Éthique et traitement préventif de la tuberculose.....	108
Annexes	
Annexe 1. Liste des principaux messages.....	112
Annexe 2. Dispositifs de coordination à l'appui de la gestion par les programmes des traitements préventifs de la tuberculose.....	124
Annexe 3. Réflexions sur le coût de la gestion par les programmes du traitement préventif de la tuberculose	126
Annexe 4. Liste de contrôle pour planifier la gestion par les programmes des traitements préventifs de la tuberculose.....	128
Annexe 5. Réponses aux questions fréquemment posées sur le test cutané à la tuberculine ..	130
Annexe 6. Réponses aux questions fréquemment posées sur les tests IGRA	135
Références.....	139

Remerciements

Le présent guide pratique a été préparé par Avinash Kanchar avec la contribution de Dennis Falzon et de Matteo Zignol sous la direction générale de Tereza Kasaeva, directrice du Programme mondial de lutte contre la tuberculose. Le Programme mondial de lutte contre la tuberculose remercie tous les experts et tous les réviseurs et leur exprime sa plus vive reconnaissance pour leur contribution à la toute dernière mise à jour des lignes directrices de l'OMS sur le traitement préventif de la tuberculose et sur lesquelles s'appuie le présent guide. Il remercie également tous les autres contributeurs.

Groupe chargé d'élaborer la version révisée 2020 des lignes directrices

Le groupe chargé d'élaborer la version révisée des lignes directrices était composé des personnes suivantes : Mohammed Al Lawati (Médecin consultant, Oman) ; Helen Ayles (Maladies infectieuses et santé internationale, London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM), Zambie) ; Rolando Cedillos (Service des maladies infectieuses et Programme intégré de lutte contre les IST, le VIH et le sida, El Salvador) ; Padmapriyadarsini Chandrasekaran (National Institute for Research in Tuberculosis, Inde) ; Diana Gibb (Medical Research Council, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) ; Yohhei Hamada (Research Institute of Tuberculosis (RIT), Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), Japon) ; Anthony D Harries (Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, France) ; London School of Hygiene and Tropical Medicine, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) ; Alexander Kay (Baylor College of Medicine, Global TB Program, Eswatini) ; Nasehi Mahshid (Department of TB and Leprosy Control, Centre for Control of Communicable Diseases, Ministry of Health and Medical Education, Iran) ; Alberto Matteelli (Université de Brescia, Centre collaborateur de l'OMS pour la co-infection TB/VIH et l'élimination de la tuberculose, Italie) ; Lindiwe Mvusi (National Department of Health, Afrique du Sud) ; Kuldeep Singh Sachdeva (National Tuberculosis Elimination Programme, Inde) ; Nandi Siegfried (Medical Research Council / University of Cape Town, Afrique du Sud) ; Ezio Távora dos Santos Filho (Civil Society Task Force, Brésil) ; Marieke van der Werf (European Centre for Disease Prevention and Control, Suède) ; Wim Vandeveld (Global TB Community Advisory Board, Afrique du Sud) et Irina Vasilyeva (Ministry of Health, Fédération de Russie). Les co-présidents de ce groupe étaient Lindiwe Mvusi and Nandi Siegfried. Nandi Siegfried était aussi spécialiste de la méthode GRADE.

Observateurs de la révision 2020 des lignes directrices

Sevim Ahmedov (US Agency for International Development (USAID), États-Unis d'Amérique) ; Draurio Barreira Cravo Neto (UNITAID, Suisse) ; Anand Date (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis d'Amérique) ; Suvanand Sahu (Stop TB Partnership, Suisse) ; Surbhi Modi (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis d'Amérique) ; Harry Hausler (TBHIV Care, Afrique du Sud) ; Lucia Gonzalez Fernandez (International AIDS Society, Suisse) ; Anna Scardigli (Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, Suisse).

Groupe d'examen externe

Le groupe d'examen externe pour les lignes directrices 2020 se composait de Connie Erkens (KNCV TB Foundation, Pays-Bas) ; Steve Graham (Center for International Child Health University of Melbourne, Australie) ; Giovanni B Migliori (Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS et Centre collaborateur de l'OMS pour la tuberculose et les maladies respiratoires, Italie) ; Rohit Sarin (National Institute of TB and Respiratory Diseases, Inde) ; James Seddon (Imperial College, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et

d'Irlande du Nord) ; Alena Skrahina (Republican Scientific and Practical Centre for Pulmonology and TB, Bélarus) et Carrie Tudor (International Council of Nurses, Afrique du Sud).

Le Programme mondial de lutte contre la tuberculose remercie également les autres personnes qui ont répondu à un appel lancé en février 2020 pour la mise en place d'un examen public du projet de guide, notamment : Grania Brigden, Judith Bruchfeld, Michael Campbell, Martina Casenghi, Joseph Cavanaugh, Rebekah Chang, Gavin Churchyard, Bill Coggin, Jennifer Cohn, Vivian Cox, Jacob Creswell, Tran Cuc Hong, Kelly Dooley, Rena Fukunaga, Jennifer Furin, Laura Gillini, Martina Hajduk, Agnès Hamzaoui, Jeremy Hill, David Holtzman, Brian Kaiser, Ian Kracalik, Susan Maloney, Carole Mitnick, Lucy Mupfumi, Sreenivas Nair, Nhung Nguyen Viet, Enos Okumu Masini, Regina Osih, Ishani Pathmanathan, Morten Ruhwald, Nabity Scott, Sarita Shah, Alka Singh, Al Story, Marina Tadolini, Oleksandr Telnov, Kassim T Sidibe, Karin Turner et Ed Zuroweste.

Examineurs des données probantes

Les personnes suivantes ont contribué également aux examens et à la synthèse des données probantes à prendre en compte dans les lignes directrices de 2020 : Mayara Bastos, Jonathon Campbell et Richard (Dick) Menzies (McGill University, Canada); Richard Chaisson, Amita Gupta, Ritesh Ramchandani et Nicole Salazar-Austin (Johns Hopkins University, États-Unis d'Amérique) ; Susan Swindells (University of Nebraska, États-Unis d'Amérique) ; Yohhei Hamada (RIT/JATA, Japon); Lynne M. Mofenson (Consultant, Département OMS Lutte contre le VIH).

Autres membres du personnel de l'OMS

L'OMS tient à exprimer sa reconnaissance aux membres suivants du personnel de l'OMS au Siège, dans les bureaux régionaux et les bureaux de pays pour leur contribution, notamment : Annabel Baddeley, Deepak Balasubramanian, Vineet Bhatia, Annemieke Brands, Carmen Figueroa, Medea Gegia, Christopher Gilpin, Philippe Glaziou, A.b.m. Tauhidul Islam, David Lowrance, Cecily Miller, Lorenzo Moja, Wilfred Nkhoma, Rafael Lopez Olarte, Malik Parmar, Kalpeshsinh Rahevar, Ranjani Ramachandran, Andreas Reis, Françoise Renaud, Elizaveta Safronova, Kafui Senya, Mukta Sharma, Satvinder Singh, Lana Syed, Hazim Timimi, Martin Van Den Boom, Sabine Verkuijl, Wilson Were, Rajendra Prasad Yadav, Askar Yedilbayev.

Par ailleurs, l'OMS exprime ses remerciements pour l'aide apportée par des projets financés par Unitaid tels que le projet IMPAACT4TB (« *Increasing Market and Public health outcomes through scaling up Affordable Access models of short Course preventive therapy for TB* » [Améliorer les résultats du marché de la santé et de la santé publique par la généralisation de modèles de thérapie préventive de courte durée et d'accès abordable contre la tuberculose] (pour permettre les traitements préventifs de la tuberculose (TPT), la thérapie 3HP et l'observance des traitements, également disponible sur le site <https://www.impaact4tb.org/3hp-documents/>) et le projet CaP-TB (« *Catalyzing Pediatric Tuberculosis Innovation* » [Catalyser les innovations en matière de tuberculose pédiatrique]).

La conception et la mise en page du présent guide pratique ont été rendues possibles grâce au financement assuré par Unitaid.

Sigles et abréviations

1HP	Un mois de prise quotidienne de rifapentine en association avec l'isoniazide
3HP	Trois mois de prise hebdomadaire de rifapentine en association avec l'isoniazide
3HR	Trois mois de prise quotidienne de rifampicine en association avec l'isoniazide
3TC	Lamivudine
4R	Quatre mois de prise quotidienne de rifampicine en monothérapie
6H	Six mois de prise quotidienne d'isoniazide en monothérapie
9H	Neuf mois de prise quotidienne d'isoniazide en monothérapie
ABC	Abacavir
ACF	Détection active des cas de tuberculose
ADF	Association en doses fixes
ALT	Alanine aminotransférase
AMPR	Acétate de médroxyprogestérone retard
AST	Aspartate aminotransférase
AZT	Zidovudine
BCG	Bacille de Calmette-Guérin (vaccin)
CFP-10	Protéine CFP 10 (présente dans filtrat de culture de <i>M. tuberculosis</i>)
DAO	Détection assistée par ordinateur
DHIS2	Logiciel 2 d'information sanitaire sur le district
DME	Dossier médical électronique
DSD	Prestation de services différenciée en matière de VIH
ELISA	Titration immuno-enzymatique (test)
ESAT-6	Antigène spécifique de <i>M. tuberculosis</i>
FTC	Emtricitabine
GDG	Groupe d'élaboration des lignes directrices 2020
HMIS	Système d'information pour la gestion sanitaire
Hr-TB	Tuberculose résistante à l'isoniazide, sensible à la rifampicine
IC	Intervalle de confiance
ICF	Détection intensifiée des cas de tuberculose
IDU	Identifiant personnel et unique
IFN-γ	Interféron-gamma
Lfx	Lévofloxacine
IGRA	Test de libération de l'interféron gamma
INNTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
INSTI	Inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase
INTI	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

IP	Inhibiteur de la protéase
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
ITL	Infection tuberculeuse latente
LF-LAM	Test urinaire de lipoarabinomannane à flux latéral
MON	Mode opératoire normalisé
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONG	Organisation non gouvernementale
PBMC	Cellules mononuclées du sang périphérique
PDE5	Phosphodiesterase de type 5
PEPFAR	Plan d'urgence du Président des États-Unis en matière de lutte contre le sida
P-gp	Glycoprotéine P
PPD	Dérivé protéique purifié
PTME	Prévention de la transmission mère-enfant (du HIV)
RCT	Essai contrôlé randomisé
RR	Risque relatif
Sida	Syndrome d'immunodéficience acquise
STBP/GDF	Service pharmaceutique mondial du Partenariat Halte à la tuberculose
TARV	Traitement antirétroviral
TDF	Fumarate de ténofovir disoproxil
TDF-DP	Ténofovir diphosphate
TFH	Test de la fonction hépatique
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TPI	Traitement préventif à l'isoniazide
TPT	Traitement préventif de la tuberculose
TSO	Traitement de substitution aux opiacés
TCT	Test cutané à la tuberculine
Tuberculose-MR	Tuberculose multirésistante
UGT	UDP-glucuronosyltransférase (Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférase)
UNHLM	Réunion de haut niveau des Nations Unies sur la tuberculose (2018)
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VOT	Traitement avec aide vidéo

Définitions

Remarque : Sauf indication contraire, les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes employés dans le présent guide. Ils peuvent avoir des sens différents dans d'autres contextes.

Adolescent : sujet âgé entre 10 et 19 ans.

Adulte : sujet âgé de plus de 19 ans.

Cas index de tuberculose : première personne identifiée, quel que soit son âge, après le signalement d'un nouveau cas ou d'une récurrence de tuberculose dans un ménage particulier ou dans un autre contexte comparable dans lequel d'autres personnes peuvent s'être trouvées exposées. Le cas index est le patient sur lequel porte la recherche de sujets contacts mais n'est pas nécessairement le cas source.

Consommateurs de drogues : ceux qui font une consommation excessive ou dangereuse de substances psychoactives pouvant avoir des effets nocifs sur leur santé, leur vie sociale, leurs ressources et leur situation au regard de la loi.

Contact domestique : personne qui a vécu sous le même toit que le cas index pendant une ou plusieurs nuits ou pendant de fréquentes périodes ou journées prolongées, sur une durée de trois mois avant le début du traitement considéré.

Contact étroit : personne qui ne vit pas sous le même toit mais a partagé un espace limité tel un lieu de rassemblement de personnes, un lieu de travail ou un établissement pendant une période prolongée, dans la journée, avec le cas index sur une durée de trois mois avant le début du traitement antituberculeux concerné.

Dépistage systématique de la tuberculose-maladie : identification systématique des personnes suspectées de tuberculose-maladie, dans un groupe cible prédéterminé, au moyen de tests, d'examen ou d'autres procédés pouvant être appliqués rapidement. Lorsqu'un test de dépistage se révèle positif, le diagnostic doit être posé par un ou plusieurs tests et être confirmé par des évaluations cliniques complémentaires, cette pluralité de tests permettant de garantir une grande précision.

Détection active des cas : est synonyme de dépistage systématique des cas de tuberculose, bien que ce terme implique normalement un dépistage réalisé en dehors des établissements de santé.

Enfant : sujet de moins de 10 ans.

Gestion par les programmes du traitement préventif de la tuberculose : recouvre toutes les activités coordonnées par les soignants des secteurs public ou privé et par la communauté dans le but de déployer plus largement le traitement préventif de la tuberculose auprès des personnes qui en ont besoin.

Groupe à risque : tout groupe de personnes au sein duquel la prévalence ou l'incidence des cas de tuberculose est considérablement plus élevée que dans la population générale.

Infection tuberculeuse latente (ITL) : réponse immunitaire persistante à une stimulation par des antigènes de *M. tuberculosis*, sans évidence clinique de tuberculose-maladie. Il n'existe pas de test indiscutable pour l'identification directe de l'infection à *M. tuberculosis* chez les humains. La plupart des personnes infectées ne présentent aucun signe ni symptôme de tuberculose mais sont exposées au

risque de tuberculose-maladie. Considérant que la principale différence avec la tuberculose évolutive est l'absence de maladie et que l'infection ne peut pas toujours être considérée latente, on désigne parfois l'infection tuberculeuse latente simplement par le terme « infection tuberculeuse ».

Insuffisance pondérale : fait généralement référence, chez des adultes, à un indice de masse corporelle inférieur à 18,5 et chez les enfants de moins de 10 ans, à un rapport poids/âge inférieur à un score Z de -2.

Modèles de prestations de services différenciées en matière de VIH : approche centrée sur la personne visant à simplifier la prestation des services de traitement du VIH d'un bout à l'autre de la chaîne de soins, de sorte qu'ils répondent mieux aux besoins des personnes vivant avec le VIH et réduisent les charges inutiles qui pèsent sur le système de santé.

Nourrisson : enfant de moins de 1 an (12 mois).

Recherche de sujets contacts : processus systématique d'identification de personnes atteintes de tuberculose-maladie ou d'infection tuberculeuse non diagnostiquées auparavant parmi les personnes s'étant trouvées en contact avec un cas index de tuberculose et/ou dans d'autres contextes de transmission comparables. La recherche de sujets contacts comprend l'identification, l'évaluation clinique et/ou la réalisation de tests ainsi que la fourniture d'un traitement antituberculeux approprié (aux personnes confirmées tuberculeuses) ou d'un traitement préventif de la tuberculose (aux personnes indemnes de tuberculose-maladie).

Région dans laquelle il existe un risque élevé de transmission : région enregistrant un taux élevé de personnes présentant une tuberculose-maladie non détectée ou non diagnostiquée ou dans laquelle se trouvent des patients atteints d'une infection tuberculeuse et où le risque de transmission de la tuberculose est élevé. Les patients tuberculeux sont les plus contagieux lorsqu'ils ne sont pas traités ou reçoivent un traitement inadapté. Des procédures susceptibles de générer des aérosols et la présence de sujets sensibles rendront la transmission d'autant plus forte.

Sujet contact : tout individu s'étant trouvé en contact avec une personne tuberculeuse.

Traitement préventif de la tuberculose (TPT) : traitement offert aux sujets considérés être exposés au risque de développer une tuberculose-maladie, dans le but de réduire ce risque. Désigné aussi comme traitement d'une infection tuberculeuse ou d'une infection tuberculeuse latente.

Tuberculose : maladie se déclarant chez un sujet infecté par *M. tuberculosis*. Elle se caractérise par des signes ou des symptômes, ou les deux, de tuberculose-maladie et se distingue de l'infection tuberculeuse qui survient sans aucun signe ni symptôme de tuberculose. Dans le présent document, elle est couramment désignée « tuberculose évolutive » ou « tuberculose-maladie » pour la distinguer de l'infection tuberculeuse latente ou de l'infection tuberculeuse.

Tuberculose confirmée bactériologiquement : lorsque la positivité de l'échantillon biologique a été établie par examen microscopique de frottis, mise en culture ou test moléculaire approuvé par l'OMS (par exemple Xpert MTB/RIF®).

En septembre 2018, les pays se sont engagés à fournir un traitement préventif contre la tuberculose à 30 millions de personnes au minimum à l'horizon 2022, soit 24 millions de personnes vivant au contact de patients tuberculeux dans leur foyer et 6 millions de personnes vivant avec le VIH.

il est temps d'agir et de
respecter les engagements pris à la
réunion de haut niveau des Nations
Unies sur la tuberculose



Chapitre 1.

Introduction et approche

Introduction

Selon les estimations, près d'un quart de la population mondiale est infectée par *M. tuberculosis* (1,2). Le risque de tuberculose-maladie après une infection dépend de plusieurs facteurs, le plus important étant l'affaiblissement du statut immunologique (3). Dans leur grande majorité, les sujets infectés ne présentent aucun signe ou symptôme de tuberculose et ne sont pas contagieux mais ils sont exposés à un risque accru d'évolution vers une tuberculose-maladie et de devenir contagieux. En moyenne, 5 à 10 % des sujets infectés développent une tuberculose-maladie au cours de leur vie, pour la plupart dans les cinq premières années qui suivent l'infection initiale (4). Des études ont montré que près de 75 % des sujets développent une maladie évolutive après s'être trouvés en contact avec une personne tuberculeuse dans l'année qui suit le diagnostic de tuberculose pour le cas index et que 97 % développent une tuberculose dans les deux années (5). Des études de typage moléculaire réalisées dans des zones à faible charge de tuberculose ont montré également que parmi ceux qui développent une tuberculose dans les 15 années d'exposition, les probabilités de développer la maladie en un, deux et cinq ans sont respectivement de 45 % ; 62 % et 83 % (6). C'est pourquoi les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les personnes en contact avec des patients tuberculeux et celles présentant un déficit immunitaire sont exposées à un risque élevé de tuberculose et sont donc considérées prioritaires pour bénéficier d'un traitement préventif de la tuberculose (TPT). Malheureusement, les biomarqueurs et tests de dépistage de l'infection tuberculeuse disponibles actuellement ne peuvent pas distinguer une infection récente d'une ancienne infection. Les critères d'admissibilité pour bénéficier d'un TPT reposent sur l'hypothèse que l'on a écarté toute éventualité de tuberculose-maladie par des examens cliniques et radiologiques chez les sujets et les groupes dont on sait qu'ils sont exposés à un risque élevé de tuberculose, en utilisant simplement les tests comme une aide à la prise de décision, lorsqu'ils sont disponibles.

La Stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose rend prioritaire le traitement préventif de la tuberculose pour les personnes à haut risque, traitement considéré comme une composante essentielle du Pilier 1. La gestion par les programmes des TPT s'inscrit dans le cadre plus large des mesures de prévention prévues au titre des Piliers 1 et 2 de la Stratégie Mettre fin à la tuberculose et comprend le dépistage de la tuberculose, la lutte contre l'infection, la prévention et les soins du VIH et d'autres comorbidités, l'accès à la couverture maladie universelle, la protection sociale et la réduction de la pauvreté (7). La Stratégie Mettre fin à la tuberculose définit des indicateurs pour le suivi des progrès réalisés et fixe comme cible mondiale l'obtention, à l'horizon 2025, d'une couverture de 90 % par le TPT des personnes vivant avec le VIH et des contacts domestiques de patients tuberculeux (8). La gestion par les programmes des TPT est considérée également comme une intervention essentielle dans les pays à faible charge de tuberculose qui s'efforcent d'éliminer cette maladie (9). Si les services assurant le TPT se multiplient progressivement, l'accès à ces services par les personnes à risque reste malgré tout insuffisant. En 2018, près de 1,8 million de personnes vivant avec le VIH, 350 000 enfants de moins de cinq ans et près de 80 000 personnes âgées de cinq ans ou plus ont été déclarées par les pays avoir bénéficié d'un TPT (10). Mais la couverture des sujets contacts reste très insuffisante alors que la réunion de haut niveau des Nations Unies a défini les cibles à atteindre comme priorités absolues.

En septembre 2018, lors de la toute première réunion de haut niveau des Nations Unies sur la tuberculose, des États Membres ont adopté une déclaration politique par laquelle ils s'engagent à diagnostiquer et à traiter 40 millions de personnes atteintes de tuberculose avant fin 2022 et à fournir un traitement préventif de la tuberculose à 30 millions de personnes pour les protéger du risque de contracter une tuberculose pendant cette période (11). Dans cette déclaration, la cible relative au TPT porte sur 6 millions de personnes vivant avec le VIH, 4 millions d'enfants de moins de cinq ans se trouvant en contact avec des patients tuberculeux et 20 millions d'autres contacts domestiques de des patients tuberculeux. Atteindre ces cibles implique que l'on développe à grande échelle les services de TPT en renforçant les systèmes de santé et en mobilisant des ressources humaines et financières considérables. Dans ce contexte, les ministères de la santé doivent prendre des mesures urgentes pour modifier les principes de gestion des TPT par les programmes et mobiliser des ressources afin d'appuyer le déploiement rapide de ces traitements en conformité avec les dernières lignes directrices (2020) de l'Organisation mondiale de la Santé (12). Le Tableau 1.1 énumère les dernières recommandations de l'OMS sur le TPT, que nous commentons plus loin dans le présent guide.

À l'appui de ces lignes directrices, le présent guide pratique énonce les principales réflexions sur la mise en œuvre ainsi que les mesures de plus large déploiement des traitements préventifs par les programmes ; il fournit des outils de mise en œuvre et des aide-mémoires professionnels à adapter au contexte local ainsi que des indicateurs de suivi et d'évaluation pour la gestion des traitements préventifs par les programmes. Il met en avant les principaux éléments à prendre en compte dans les soins aux patients, la planification stratégique nationale et la mobilisation des ressources. Bien que ce guide soit centré sur les régions supportant une lourde charge de tuberculose et de VIH, les réflexions sur la mise en œuvre peuvent aussi s'appliquer aux régions à faible charge de tuberculose. Ce guide est destiné à aider les responsables des politiques au sein des ministères de la santé et d'autres institutions ainsi que les parties prenantes intervenant dans le domaine de la santé, notamment les responsables des programmes de lutte contre le VIH ou de lutte contre la tuberculose aux niveaux national, infranational ou au niveau du district, les agents de santé et le personnel des agences techniques et de développement, les organisations non gouvernementales (ONG) de même que la société civile et des organisations à assise communautaire intervenant pour appuyer des services de TPT.

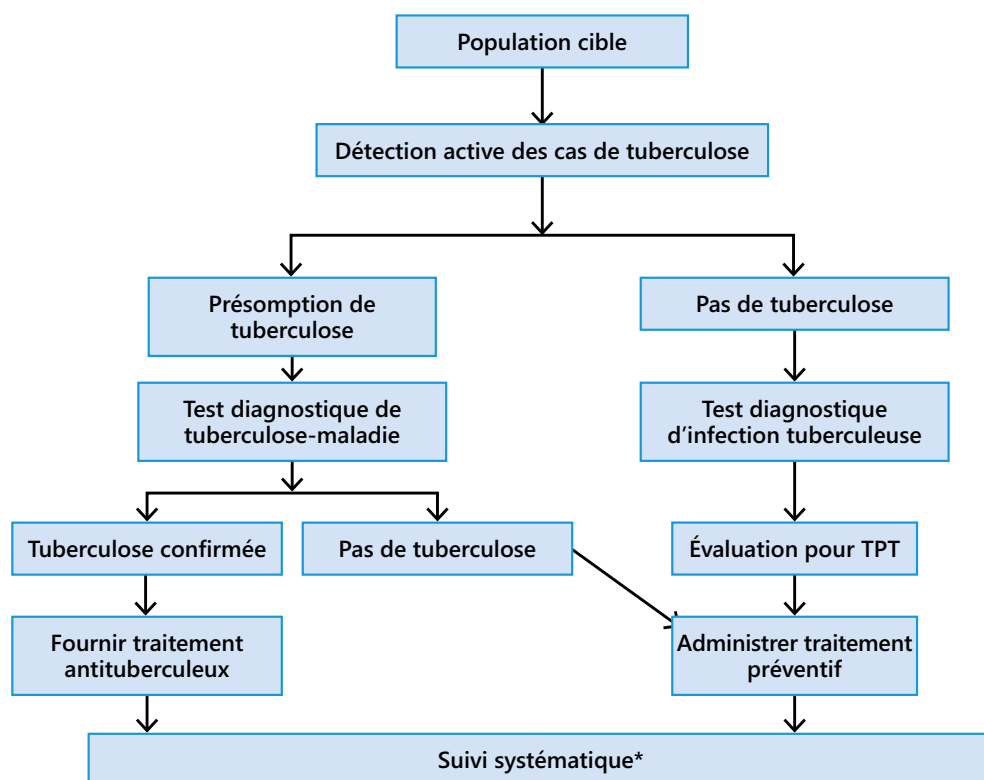
Approche de la chaîne des soins

Pendant longtemps, la gestion par les programmes des traitements préventifs de la tuberculose ne recevait que peu d'attention de la part des programmes nationaux qui avaient d'autres priorités. Cependant, les États Membres s'étant engagés à prendre d'urgence des mesures pour mettre fin à l'épidémie de tuberculose (11), d'importants investissements doivent être engagés pour renforcer les systèmes de santé et une approche globale de la chaîne de soins doit être adoptée pour intensifier la gestion des TPT par les programmes (13). Il est extrêmement important de mener des activités de sensibilisation aux différents niveaux de ce processus et quelques principaux messages ont été inclus dans le présent guide (voir l'**Annexe 1** qui présente une fiche d'information élaborée par la Région OMS de l'Asie du Sud-Est et la Coalition mondiale des militants de la lutte antituberculeuse par exemple, fiche qui peut être adaptée ailleurs, ainsi qu'un appel à action commun publié par des partenaires en mai 2020 et demandant un plus large déploiement des TPT à l'échelle mondiale). Il est important de veiller à ce que toutes les personnes les plus à risque de contracter la tuberculose soient identifiées systématiquement et puissent obtenir un traitement complet de prévention de la tuberculose pour améliorer leur santé et réduire la transmission continue de la tuberculose. Ce point pose des problèmes car on déplore des pertes importantes dans la chaîne de soins avant même le début du TPT, pertes encore plus importantes que celles dues à la non-observance de leur protocole thérapeutique par les patients ayant commencé le traitement. Un examen systématique et une méta-analyse réalisés en 2015 ont montré que les étapes dans la chaîne de soins qui ont donné lieu à des pertes plus importantes encore étaient : les premiers tests sur les sujets destinés à un dépistage de la tuberculose, l'achèvement de l'examen médical si le test était positif, les incitations du prestataire à suivre le traitement et l'achèvement du traitement une fois commencé. Globalement, sur les sujets

estimés admissibles à un traitement préventif, moins de 20 % ont été au bout de la chaîne de soins (14). Il convient de noter que ces données sont le résultat d'études de recherche menées dans des pays développés ; on peut donc s'attendre à ce que les pertes dans le contexte de programmes dans des pays aux ressources limitées soient encore plus importantes. Les programmes nationaux et d'autres parties prenantes doivent agir en concertation pour mettre davantage les services à la portée des populations cibles recommandées (14).

La mise en œuvre et le plus large déploiement par les programmes des services de TPT impliquent que l'on renforce chaque stade de la chaîne des soins, depuis l'identification de la population cible jusqu'à la fourniture du traitement préventif (**Figure 1.1**). Les **Annexes 2, 3 et 4** présentent des suggestions à l'intention des structures de pays pour coordonner les activités, des réflexions sur les coûts dans la préparation du budget et des conseils techniques sur la gestion des TPT par les programmes. Les services de TPT doivent être intégrés à la détection des cas de tuberculose auprès des populations cibles. Les patients présumés tuberculeux parmi les populations cibles doivent bénéficier de tests diagnostiques de la tuberculose par tests moléculaires rapides et d'un traitement approprié si le test est positif. Lorsque toute éventualité de tuberculose est écartée, la personne doit faire l'objet d'un diagnostic d'infection tuberculeuse et recevoir un TPT (voir aussi l'algorithme à la Figure 4.1). Une plus grande fidélisation et une meilleure orientation des sujets faisant l'objet d'une recherche de tuberculose, l'identification des personnes admissibles à un traitement préventif et la mise en place de services accessibles et mieux adaptés aux besoins des usagers permettront à un fort pourcentage de personnes porteuses d'une infection tuberculeuse d'être mises sous traitement préventif et d'aller au bout de leur traitement, réduisant ainsi le réservoir de l'infection tuberculeuse à partir de laquelle la tuberculose-maladie se développe (15). Le présent guide est structuré suivant la chaîne des soins et met en lumière les éléments qui doivent être jugés prioritaires par les programmes et faire l'objet d'investissements à chaque étape.

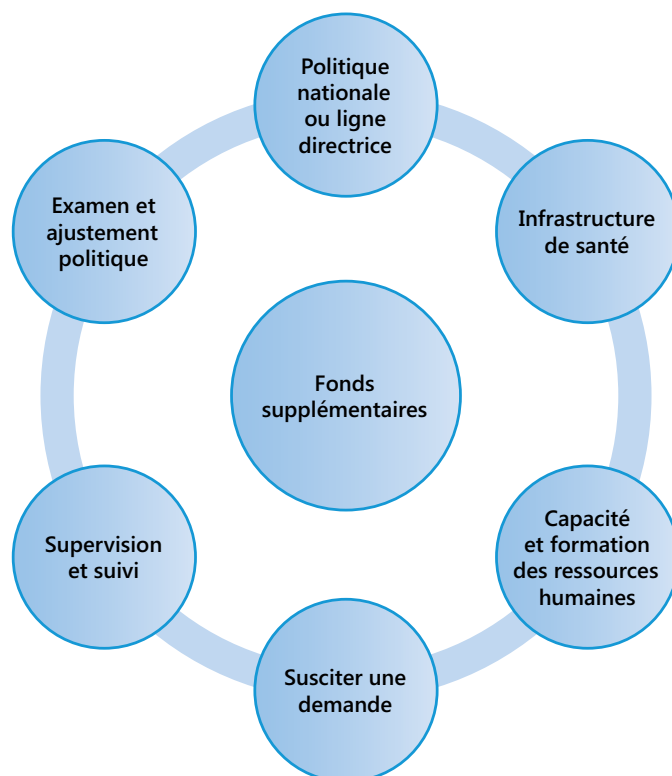
Figure 1.1 : Schéma de principe de la détection des cas de tuberculose et du traitement préventif



* Pas nécessaire pour les personnes vivant avec le VIH et les moins de 5 ans contacts domestiques d'un patient tuberculeux

À chaque étape de la chaîne des soins, les programmes nationaux et les parties prenantes doivent : adopter en priorité une politique nationale pertinente pour faciliter la mise en œuvre ; allouer des fonds pour le renforcement des systèmes de santé et le développement des ressources humaines ; renforcer les moyens d'action des prestataires ; promouvoir le déploiement rapide des récents outils de diagnostic et des protocoles thérapeutiques plus courts pour le TPT ; générer une demande de services ; renforcer la supervision et le suivi et enfin mettre des dispositifs en place pour réaliser des examens en continu et ajuster les programmes en fonction de l'objectif de couverture nationale des services de TPT auprès de toutes les populations à risque (**Figure 1.2**).

Figure 1.2 : Réflexions sur la mise en œuvre dans la gestion des TPT par les programmes



Le présent document expose les principaux points de décision relatifs aux considérations politiques, aux exigences des systèmes de santé et aux domaines nécessitant un investissement supplémentaire à chaque étape de la chaîne des soins. Un ensemble d'indicateurs types pour le suivi et l'évaluation des services de TPT est inclus également, en même temps que les variables suggérées des données à saisir dans le système national d'information pour la gestion sanitaire (HMIS) en utilisant de préférence des outils numériques afin de réduire au minimum la charge de travail que représente la notification pour les agents de soins de santé. Les considérations politiques suggérées sont conformes aux lignes directrices les plus récentes de l'OMS (**Tableau 1.1**). L'objectif global est de soutenir les efforts consentis par les pays pour assurer leurs propres contributions aux cibles mondiales relatives au TPT.

Point important : Pour atteindre les cibles définies à la réunion de haut niveau des Nations Unies pour fournir un TPT à au moins 30 millions de personnes entre 2018 et 2022, il est indispensable que les gouvernements, les bailleurs de fonds et d'autres parties prenantes agissent collectivement et investissent pour : renforcer les systèmes de santé tout au long de la chaîne des soins contre la tuberculose, sensibiliser davantage les prestataires et la communauté à l'importance du TPT et enfin garantir un accès rapide aux outils les plus récents permettant de détecter une infection tuberculeuse et à des protocoles plus courts de TPT.

Tableau 1.1 : Recommandations dans les lignes directrices consolidées de l'OMS sur la tuberculose : traitement préventif de la tuberculose¹

1.1. Identifier les populations nécessitant un test diagnostique d'infection tuberculeuse latente et un traitement préventif de la tuberculose

Personnes vivant avec le VIH

1. Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH et pour lesquels une tuberculose évolutive est peu probable doivent recevoir un traitement préventif de la tuberculose (TPT) dans le cadre d'un ensemble complet de soins du VIH. Un traitement doit aussi être administré aux patients sous traitement antirétroviral, aux femmes enceintes et à ceux qui ont suivi auparavant un traitement antituberculeux, indépendamment du degré d'immunosuppression et même si aucun test de dépistage d'une infection tuberculeuse latente n'est disponible.

2. Les nourrissons de moins de 12 mois vivant avec le VIH qui se trouvent en contact avec une personne tuberculeuse et pour lesquels une tuberculose évolutive est peu probable selon une évaluation clinique appropriée ou conformément aux lignes directrices nationales, doivent recevoir un TPT.

3. Pour les enfants âgés de 12 mois ou plus vivant avec le VIH et pour lesquels on considère qu'une tuberculose évolutive est peu probable selon une évaluation clinique appropriée ou conformément aux lignes directrices nationales, il convient de proposer un TPT dans le cadre d'un ensemble complet de mesures préventives et de soins du VIH si ces enfants vivent dans une région à forte transmission de tuberculose et qu'ils se trouvent ou non en contact avec un patient tuberculeux.

4. Tous les enfants vivant avec le VIH qui ont achevé un traitement réussi contre la tuberculose-maladie peuvent recevoir un TPT.

Contacts domestiques (quel que soit leur statut virologique pour le VIH)

5. Les enfants de moins de cinq ans qui sont des contacts domestiques de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et chez lesquels on n'a pas diagnostiqué de tuberculose évolutive selon une évaluation clinique appropriée ou conformément aux lignes directrices nationales, doivent recevoir un TPT, même si aucun test de dépistage d'une infection tuberculeuse latente n'est disponible.

6. Les enfants âgés de cinq ans ou plus, les adolescents et les adultes qui sont des contacts domestiques de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et chez lesquels on n'a pas diagnostiqué de tuberculose évolutive selon une évaluation clinique appropriée ou conformément aux lignes directrices nationales, peuvent recevoir un TPT.

7. Dans une sélection de contacts domestiques à haut risque de patients atteints de tuberculose à bacilles multirésistants, un traitement préventif peut être envisagé sur la base d'une évaluation personnalisée du risque et d'une justification clinique rigoureuse.

Autres personnes à risque

8. Les personnes commençant un traitement par anti-TNF ou dialysées ou se préparant à une greffe d'organe ou de cellules souches sanguines ou encore souffrant de silicose doivent systématiquement être soumises à des tests de dépistage de l'infection tuberculeuse latente et être traitées en conséquence.

9. Des tests et traitements systématiques de l'infection tuberculeuse latente peuvent être envisagés chez les prisonniers, les agents de santé, les immigrants originaires de pays supportant une lourde charge de tuberculose, les sans-abri et les consommateurs de drogues.

¹ Les conditions dans lesquelles ces recommandations s'appliquent et d'autres détails sur leur application sont discutés dans les chapitres suivants.

10. Les tests et traitements systématiques de l'infection tuberculeuse latente ne sont pas recommandés pour les diabétiques, les personnes qui s'adonnent à l'abus nocif d'alcool, les fumeurs de tabac et les personnes présentant un déficit pondéral, à moins qu'elles appartiennent à d'autres groupes à risque évoqués dans les recommandations ci-dessus.

1.2. Algorithmes pour écarter toute éventualité de tuberculose évolutive

11. Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH doivent être soumis à un dépistage de la tuberculose conformément à un algorithme clinique. Lorsque les personnes ne signalent aucun des symptômes suivants : toux persistante, fièvre, perte de poids ou suees nocturnes, il est peu probable qu'elles soient atteintes de tuberculose évolutive et il convient de leur proposer un TPT, qu'elles soient sous TARV ou non.

12. Lorsque des adultes et les adolescents vivant avec le VIH sont soumis à un dépistage de la tuberculose conformément à un algorithme clinique et signalent l'un ou l'autre des symptômes suivants : toux persistante, fièvre, perte de poids ou suees nocturnes, on peut suspecter une tuberculose évolutive et ils doivent être examinés pour rechercher une tuberculose et d'autres maladies et se voir proposer un traitement préventif si une suspicion de tuberculose est écartée.

13. Une radiographie pulmonaire peut être proposée aux personnes vivant avec le VIH et sous TARV et un traitement préventif peut être administré à celles dont la radiographie n'a fait apparaître aucune anomalie.

14. Les nourrissons et les enfants vivant avec le VIH qui présentent une prise de poids insuffisante, de la fièvre ou une toux persistante ou qui se sont trouvés en contact avec une personne tuberculeuse, doivent être examinés pour rechercher une tuberculose et d'autres maladies pouvant causer de tels symptômes. Si une tuberculose-maladie est exclue après un examen clinique ou selon les lignes directrices nationales, alors il convient de proposer à ces enfants un TPT, quel que soit leur âge.

15. L'absence de symptôme de tuberculose et l'absence d'anomalie sur la radiographie pulmonaire peuvent permettre d'écarter une suspicion de tuberculose chez les enfants de cinq ans ou plus qui sont des contacts domestiques d'un patient tuberculeux et séronégatifs pour le VIH et dans d'autres groupes à risque, avant de proposer un TPT.

1.3. Test de dépistage d'une infection tuberculeuse latente

16. Un test cutané à la tuberculine ou un test de libération de l'interféron-gamma (IGRA) peut être utilisé pour dépister une infection tuberculeuse latente.

1.4. Options pour le traitement préventif de la tuberculose

17. Les options suivantes sont recommandées pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente, quel que soit le statut de séropositivité pour le VIH : 6 ou 9 mois de prise quotidienne d'isoniazide ou protocole de 3 mois de prise hebdomadaire de rifapentine en association avec l'isoniazide ou protocole de 3 mois de prise quotidienne d'isoniazide en association avec la rifampicine. Un protocole de 1 mois de prise quotidienne de rifapentine en association avec l'isoniazide ou encore de 4 mois de prise quotidienne de rifampicine seule peut aussi être proposé en variante.

18. Dans des régions à forte transmission de tuberculose, les adultes et les adolescents vivant avec le VIH, dont le statut relatif à l'infection tuberculeuse latente est inconnu ou dont le test de dépistage de cette infection est positif et chez lesquels une tuberculose-maladie est peu probable, doivent recevoir pendant au moins 36 mois un traitement préventif à l'isoniazide (TPI) en prises quotidiennes. Ce TPI doit être administré pendant 36 mois, que le patient soit sous TARV ou non et indépendamment du degré d'immunosuppression, d'un antécédent de traitement antituberculeux ou d'une grossesse dans une région considérée à forte transmission de tuberculose, telle que l'ont définie les autorités nationales.

La tuberculose est la première cause de mortalité dans le monde due à une maladie infectieuse. Le traitement préventif de la tuberculose (TPT) préserve la santé, réduit le nombre de décès et de transmissions et épargne aux familles des coûts catastrophiques.

Il est temps que les pouvoirs publics et les donateurs fassent preuve de plus de volontarisme pour aider toutes les personnes davantage exposées au risque de la tuberculose à accéder au TPT



Chapitre 2. Identification des populations nécessitant un traitement préventif de la tuberculose

Point de décision sur les populations cibles pour le test de dépistage et le traitement préventif systématiques de la tuberculose

Parmi les populations à risque, lesquelles sont des cibles prioritaires pour l'extension des TPT par les programmes, en fonction de la situation de votre pays ?

Selon les recommandations des lignes directrices de l'OMS sur le TPT, les populations cibles doivent remplir un ou plusieurs des critères suivants portant sur la gestion des TPT par les programmes (12) :

- Forte **prévalence** des infections tuberculeuses
- **Risque élevé d'évolution** vers une tuberculose-maladie
- Forte **incidence** des cas de tuberculose-maladie comparé à la population générale, indiquant une région à forte transmission de tuberculose
- Les **bienfaits du TPT** compensent la toxicité des médicaments ou le risque potentiel de contracter la tuberculose.

L'OMS recommande de répartir en deux grands groupes les populations à risque qui répondent aux critères ci-dessus afin d'évaluer systématiquement s'ils sont admissibles à un TPT et si ce traitement peut leur être dispensé.

1. **Personnes exposées à un risque élevé d'évolution d'une infection tuberculeuse vers une tuberculose-maladie.**
 - Personnes vivant avec le VIH
 - Patients souffrant de silicose, patients commençant un traitement contre le facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) ou s'y préparant, patients dialysés et patients se préparant à une greffe d'organe ou de cellules souches sanguines.
2. **Personnes ayant une probabilité accrue d'exposition à une tuberculose-maladie**
 - Contacts domestiques de sujets dont la tuberculose a été confirmée bactériologiquement ; ils se subdivisent généralement entre :
 - a. Les enfants de moins de cinq ans
 - b. Les enfants de cinq ans ou plus, les adolescents et les adultes

- Personnes qui vivent ou travaillent dans des cadres institutionnels ou dans des lieux surpeuplés tels que les prisonniers, les agents de santé, les nouveaux immigrants originaires de pays supportant une lourde charge de tuberculose, les sans-abri et les consommateurs de drogues.

Bien que les tests et traitements systématiques des diabétiques, des personnes qui s'adonnent à l'abus nocif d'alcool, des fumeurs de tabac et des personnes présentant un déficit pondéral, ne soient pas particulièrement recommandés, on peut toujours envisager pour ces populations un TPT au cas par cas, en vue de réduire le risque de tuberculose, en particulier en cas de probabilité élevée de résultat défavorable si la maladie évolue ou si la personne est exposée à de multiples facteurs de risque de tuberculose.

Les paragraphes qui suivent présentent en détail la justification et les réflexions sur la mise en œuvre que des programmes nationaux peuvent utiliser en vue d'éclairer les politiques sur le choix des populations cibles pour la gestion des TPT par les programmes.

Personnes vivant avec le VIH

Les personnes vivant avec le VIH ont près de 20 fois plus de risques de contracter une tuberculose-maladie que celles non infectées par le VIH ; elles devraient donc bénéficier en priorité d'une évaluation systématique et d'un TPT dans tous les contextes (10). Malgré les progrès obtenus dans l'accès aux traitements antirétroviraux (TARV) et dans l'efficacité de ces traitements, la tuberculose est la cause la plus fréquente de décès par le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) dans le monde (16). En 2018, la tuberculose a causé plus de 250 000 décès parmi les personnes vivant avec le VIH, soit près d'un tiers du total des décès dus au VIH (10). Les données probantes existantes montrent que le TPT augmente les chances de survie des personnes vivant avec le VIH, même lorsqu'elles sont sous TARV (17). Le TPT assure en outre une protection supplémentaire lorsqu'il est administré immédiatement après l'achèvement du traitement antituberculeux réussi chez les personnes vivant avec le VIH (17–19) (l'encadré ci-après présente des recommandations pertinentes tirées des lignes directrices 2020 de l'OMS sur le TPT (12)).

Recommandations de l'OMS :

1. Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH et pour lesquels une tuberculose évolutive est peu probable doivent recevoir un traitement préventif de la tuberculose dans le cadre d'un ensemble complet de soins du VIH. Un traitement doit aussi être administré aux patients sous traitement antirétroviral, aux femmes enceintes et à ceux qui ont suivi auparavant un traitement antituberculeux, indépendamment du degré d'immunosuppression et même si aucun test de dépistage d'une infection tuberculeuse latente n'est disponible.
2. Les nourrissons de moins de 12 mois vivant avec le VIH qui se trouvent en contact avec une personne tuberculeuse et pour lesquels une tuberculose évolutive est peu probable selon une évaluation clinique appropriée ou conformément aux lignes directrices nationales doivent recevoir un TPT.
3. Pour les enfants âgés de 12 mois ou plus, vivant avec le VIH et pour lesquels on considère qu'une tuberculose évolutive est peu probable selon une évaluation clinique appropriée ou conformément aux lignes directrices nationales, il convient de proposer un TPT dans le cadre dans le cadre d'un ensemble complet de mesures préventives et de soins du VIH s'ils vivent dans une région à forte transmission de tuberculose et qu'ils se trouvent ou non en contact avec un patient tuberculeux.
4. Tous les enfants vivant avec le VIH qui ont achevé un traitement réussi contre la tuberculose-maladie peuvent recevoir un TPT.

Si un TPT doit être envisagé pour les nourrissons de moins de 12 mois séropositifs pour le VIH et qui se sont déjà trouvés en contact avec un patient tuberculeux, pour les enfants âgés de 12 mois ou plus vivant avec le VIH, un TPT doit être aussi envisagé, qu'ils aient été ou non en contact avec un patient tuberculeux. Le TPT est recommandé pour les enfants vivant avec le VIH, qu'ils prennent ou non un TARV. On dispose de peu de données probantes sur les bienfaits d'un TPT pour les enfants vivant avec le VIH et placés sous TARV mais de tels bienfaits sont plausibles compte tenu de l'efficacité observée chez les adultes vivant avec le VIH et recevant à la fois un TARV et un TPT. De même, l'intérêt du TPT chez les enfants séropositifs pour le VIH ayant achevé avec succès un traitement antituberculeux découle d'une extrapolation des bienfaits observés chez les adultes exposés à une réinfection ou à une récurrence de la tuberculose.

Comme les nourrissons de moins de 12 mois vivant avec le VIH, ceux nés de mères séropositives pour le VIH sont exposés à un risque d'infection tuberculeuse précoce puisque leur mère risque de contracter une tuberculose-maladie (20,21). Compte tenu des sombres issues de la tuberculose-maladie dans la petite enfance, il est important d'envisager un TPT pour les nourrissons qui ne présentent aucun signe de tuberculose-maladie. Le programme de prévention de la transmission mère-enfant du VIH (PTME) offre une excellente occasion de dépister la tuberculose chez ces nourrissons ; c'est pourquoi il faut établir un lien étroit entre les services de PTME et les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (22).

L'OMS recommande également l'administration d'un TPT aux enfants vivant avec le VIH qui viennent d'achever un traitement antituberculeux réussi. Comparées aux personnes séronégatives pour le VIH, celles vivant avec le VIH sont confrontées à un risque plus élevé de récurrence de la tuberculose. Même si un traitement antituberculeux complet par l'association de quatre antibiotiques obtient un taux de guérison très élevé et une très faible incidence des cas de récurrence (2 à 3 %), chez les patients infectés par le VIH, le risque est plusieurs fois plus élevé, peut-être en raison d'un échec du traitement, de l'émergence d'une pharmacorésistance en cours de traitement ou d'une réinfection par une nouvelle souche de *M. tuberculosis* (23–26). Dans une étude menée auprès de patients séropositifs pour le VIH et considérés guéris à l'issue de l'épisode initial de tuberculose, 14 % ont présenté une récurrence de la tuberculose due, dans presque 90 % des cas, à une réinfection par une souche différente de *M. tuberculosis* (27). Les principales interventions destinées à réduire au minimum les récurrences de la tuberculose consistent à : assurer l'achèvement du traitement antituberculeux initial, prendre des mesures efficaces de lutte anti-infectieuse dans les services cliniques et les centres communautaires fréquentés par des personnes vivant avec le VIH et enfin administrer un traitement préventif secondaire de la tuberculose (28,29).

Contacts domestiques (indépendamment du statut sérologique pour le VIH)

Les enfants de moins de cinq ans qui sont des contacts domestiques de patients tuberculeux ont considérablement plus de risques de contracter une infection tuberculeuse qui évoluera rapidement vers une tuberculose-maladie. Les enfants de moins de deux ans ont également un plus grand risque de contracter des formes graves de *M. tuberculosis* disséminé, induisant un risque très élevé de morbidité et de mortalité. C'est la raison pour laquelle un TPT est fortement recommandé lorsqu'une suspicion de tuberculose a été écartée. De même, par comparaison avec la population générale, les autres contacts domestiques de patients tuberculeux sont exposés à un risque élevé d'infection tuberculeuse et il conviendra d'envisager leur intégration dans le système de gestion des TPT par les programmes.

Recommandations de l'OMS :

5. Les enfants de moins de cinq ans qui sont des contacts domestiques de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et chez lesquels on n'a pas diagnostiqué de tuberculose évolutive selon une évaluation clinique appropriée ou conformément aux lignes directrices nationales, doivent recevoir un TPT, même si aucun test de dépistage d'une infection tuberculeuse latente n'est disponible.
6. Les enfants âgés de cinq ans ou plus, les adolescents et les adultes qui sont des contacts domestiques de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et chez lesquels on n'a pas diagnostiqué de tuberculose évolutive selon une évaluation clinique appropriée ou conformément aux lignes directrices nationales peuvent recevoir un TPT.
7. Chez certains contacts domestiques de patients atteints de tuberculose à bacilles multirésistants, un traitement préventif peut être envisagé sur la base d'une évaluation personnalisée du risque et d'une justification clinique rigoureuse.

L'OMS recommande aussi que l'on envisage un TPT pour certains contacts domestiques de patients atteints de tuberculose à bacilles multirésistants (tuberculose MR) (comme les enfants, les personnes sous traitement immunosuppresseur et les personnes vivant avec le VIH), dans la mesure où les données probantes disponibles montrent que ces traitements préventifs présentent plus d'avantages que d'effets indésirables (72). La décision de traiter les sujets qui sont des contacts domestiques de cas de tuberculose MR doit être prise individuellement, d'une part en fonction de la sélection des personnes à traiter et d'autre part en fonction du TPT. On ne dispose pas de données probantes suffisantes pour appuyer un protocole thérapeutique unique pour les contacts étroits avec un cas de tuberculose MR : les études qui ont inspiré cette recommandation ont utilisé quotidiennement pendant six mois la lévofloxacine en association ou pas avec l'éthambutol et l'éthionamide.

Un TPT doit être envisagé uniquement après avoir écarté une suspicion de tuberculose-maladie par un examen clinique approprié ou conformément aux lignes directrices nationales et à la suite d'une rigoureuse évaluation du risque portant notamment sur l'intensité de l'exposition, sur la certitude de connaître la source de la maladie, sur des informations fiables sur le mode de pharmacorésistance de la source et sur les éventuelles manifestations indésirables faisant suite au traitement. Il est souhaitable de confirmer une infection tuberculeuse par un test cutané à la tuberculine (TCT) ou par un test de libération de l'interféron gamma (IGRA) avant de commencer un TPT. Cela conforte dans l'idée que le TPT n'est pas administré inutilement. On ne dispose pas d'autant de données probantes sur l'équilibre entre bienfaits et méfaits des médicaments utilisés dans le traitement préventif de la tuberculose MR que sur les cas de tuberculose sensible aux médicaments et c'est pourquoi la décision d'administrer un TPT doit prendre en compte tout risque potentiel. Si le traitement préventif de la tuberculose MR utilise la lévofloxacine, alors il est important de s'assurer que toute éventualité de tuberculose-maladie a été écartée afin de réduire le risque d'émergence d'une résistance à la lévofloxacine (un médicament important dans les protocoles thérapeutiques de deuxième intention), dans le cas où la personne nécessiterait à l'avenir un traitement contre la tuberculose MR. Un examen clinique des signes de tuberculose-maladie pendant au moins deux ans après une exposition doit être réalisé, qu'un traitement préventif de la tuberculose MR soit administré ou non.

Groupes à risques cliniques et autres groupes de population à risque

Recommandations de l'OMS :

8. Les personnes commençant un traitement par anti-TNF ou dialysées ou se préparant à une greffe d'organe ou de cellules souches sanguines ou encore souffrant de silicose doivent systématiquement être soumises à des tests de dépistage de l'infection tuberculeuse latente et être traitées en conséquence.
9. Des tests et traitements systématiques de l'infection tuberculeuse latente peuvent être envisagés chez les personnes incarcérées, les agents de santé, les immigrants originaires de pays supportant une lourde charge de tuberculose, les sans-abri et les consommateurs de drogues.
10. Les tests et traitements systématiques de l'infection tuberculeuse latente ne sont pas recommandés pour les diabétiques, les personnes qui s'adonnent à l'abus nocif d'alcool, les fumeurs de tabac et les personnes présentant un déficit pondéral, à moins qu'elles appartiennent à d'autres groupes à risque mentionnés dans les recommandations ci-dessus.

Dans d'autres groupes à risques cliniques séronégatifs pour le VIH, les bienfaits d'un TPT compensent ses méfaits potentiels considérant le risque accru d'exposition et/ou d'évolution vers la tuberculose-maladie. Toutefois, en dépit des données prouvant une prévalence plus forte des cas d'infection tuberculeuse et de tuberculose-maladie chez les diabétiques, les personnes qui s'adonnent à l'abus nocif d'alcool, les fumeurs de tabac et les personnes présentant un déficit pondéral, on déplore un manque de données résultant d'essais cliniques sur les bienfaits et les effets indésirables relatifs des tests systématiques et des TPT. Les tests et traitements destinés aux personnes exposées à un ou plusieurs de ces risques peuvent être envisagés au cas par cas. Il est indispensable de disposer de données probantes supplémentaires sur les services de TPT systématique parmi ces populations pour pouvoir éclairer de futures lignes directrices de l'OMS.

Intégration de la détection active des cas de tuberculose à la gestion des TPT par les programmes

En complément à ses recommandations sur les populations cibles concernant les essais systématiques et les traitements préventifs de l'infection tuberculeuse mentionnés plus haut, l'OMS recommande aussi le dépistage systématique de la tuberculose-maladie parmi les diverses populations à risque. Les programmes nationaux peuvent envisager d'intégrer les services de TPT à la détection des cas de tuberculose parmi ces populations (30,37). L'OMS étudie actuellement les données factuelles les plus récentes en vue de mettre à jour ses recommandations sur la détection active des cas de tuberculose parmi les populations à risque et recommande la mise en place de stratégies optimales de dépistage de la tuberculose. Les programmes nationaux peuvent intégrer une évaluation systématique de ces populations pour déterminer leur admissibilité au TPT, en considérant, pour chaque sujet, le risque individuel dû à une exposition récente par contact avec un patient tuberculeux, le statut immunitaire et d'autres comorbidités et permettre un accès au TPT une fois écartée toute éventualité de tuberculose. Les programmes nationaux peuvent adapter l'algorithme pour **d'autres groupes à risque (Figure 4.1)** en intégrant la détection active des cas de tuberculose et le TPT pour les populations à risque.

Point important : Les programmes nationaux assurant la détection active des cas auprès des populations à risque doivent envisager l'intégration des services de **TPT** à l'ensemble des soins en vue d'étendre la couverture avec un minimum d'investissements supplémentaires ; réciproquement, les programmes assurant le TPT doivent intégrer les sujets admissibles aux services de diagnostic et de traitement de la tuberculose-maladie.

La portée des activités réalisées au cours de la recherche de sujets contacts peut aussi être étendue au-delà des services aux patients tuberculeux, en fonction de la situation du pays. Par exemple, lorsque le cas index de tuberculose est séropositif pour le VIH, les personnes qui sont des contacts domestiques de ce patient doivent aussi bénéficier de conseils sur le VIH et de tests systématiques de dépistage ou, lorsqu'on constate un cas de malnutrition, on doit procéder alors à un examen et à une évaluation de l'état nutritionnel.

Application des mesures d'identification des populations cibles pour le TPT

1. **Créer un groupe de travail technique national ou étendre le mandat du groupe de travail technique** existant ou encore instaurer un dispositif équivalent pour conseiller le ministère de la santé et les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et de lutte contre le VIH. Le groupe de travail technique peut se composer d'experts nationaux, de parties prenantes dans les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose ou le VIH ou les programmes de santé de la mère et de l'enfant et d'autres programmes concernés, de représentants d'associations de patients, de la société civile, de prestataires et/ou de personnel infirmier en soins de santé, d'instituts nationaux de recherche, de partenaires techniciens et de l'OMS. Ce groupe peut être mandaté pour diriger l'identification des populations cibles et l'application des stratégies visant à atteindre ces populations dans le cadre de la gestion des TPT par les programmes (**Annexe 2**).
2. **Examiner les politiques et lignes directrices nationales.** Le groupe de travail technique peut examiner les politiques et lignes directrices nationales en cours d'application dans l'optique de la gestion des TPT par les programmes, diriger leur actualisation et les mettre en conformité avec les lignes directrices mondiales les plus récentes.
3. **Entreprendre une évaluation de la situation.** Le groupe de travail technique et/ou le programme national peuvent/peut procéder aux examens suivants pour orienter les décisions sur l'identification des populations cibles dans le cadre de la gestion des TPT par les programmes :
 - Charge de la tuberculose-maladie (et de l'infection tuberculeuse) parmi les différentes populations à risque ;
 - Capacité du système de santé existant (personnel, compétences et équipements) à évaluer l'intensité et le risque d'exposition à la tuberculose et à écarter toute éventualité de tuberculose ;
 - Disponibilité des ressources financières et identification des lacunes pour appuyer le déploiement des services de TPT à l'échelle nationale ;
 - Opportunités de mobilisation de ressources supplémentaires.
4. Au minimum, tous les pays doivent chercher à obtenir une **couverture universelle par le TPT** pour les personnes vivant avec le VIH et les contacts domestiques de moins de cinq ans avec des patients tuberculeux.
5. **Identifier d'autres populations cibles.** Ce peut être facilité par une démonstration à petite échelle ou par l'application progressive de la gestion des TPT par les programmes au sein des différentes populations cibles pour identifier des problèmes opérationnels. L'expérience tirée de projets de démonstration peut faciliter l'identification des populations et l'application des stratégies permettant de les atteindre avec les services de TPT. Il n'est pas nécessaire de réaliser une recherche approfondie pour examiner l'efficacité des protocoles de TPT puisque l'élaboration des lignes directrices de l'OMS implique un examen approfondi des tous derniers résultats d'essais cliniques. De plus, ces études portant spécifiquement sur un pays ou sur une population risquent de retarder le plus large déploiement des services de TPT, privant ainsi les populations vulnérables des bienfaits du traitement préventif de la tuberculose.
6. **Accorder la priorité aux personnes susceptibles d'avoir contracté récemment une infection tuberculeuse** (par exemple les enfants, les immigrants récents ou jeunes originaires de pays supportant une lourde charge de tuberculose et des pays à faible charge de tuberculose, les

contacts récents avec un patient tuberculeux, ou la conversion, justifiée par des documents, des résultats de tests de dépistage de l'infection tuberculeuse qui, de négatifs, sont devenus positifs).

Il est important de considérer que la surveillance et le traitement de la tuberculose-maladie et les mesures de lutte anti-infectieuse, en particulier pour les populations vivant dans des lieux surpeuplés (32) sont appliquées avec efficacité. Ce sont là des préalables indispensables pour décider de la mise en œuvre des services de TPT dans ces populations. Sans la mise en place de bonnes mesures de lutte contre les infections transmises par voie aérienne, les bienfaits durables du TPT peuvent être compromis par un risque élevé de réinfection. De ce fait, une fois identifiées les populations ciblées pour le TPT, les ministères de la santé, les bailleurs de fonds et les parties prenantes doivent appuyer le renforcement de la capacité des programmes à intensifier les mesures de lutte anti-infectieuse et à permettre l'accès au diagnostic et au traitement rapides de la tuberculose.

Point important : La détection active de cas de tuberculose associée au traitement antituberculeux et à la prévention ainsi qu'à la lutte contre l'infection tuberculeuse sont des composantes essentielles du déploiement à grande échelle du TPT parmi les populations à risque et en particulier dans les lieux surpeuplés.

Réflexions sur l'application des mesures prises pour atteindre les populations ciblées pour le TPT

Atteindre les personnes vivant avec le VIH et d'autres populations cibles

- Tous les établissements assurant les tests et traitements du VIH, y compris les services communautaires assurant les soins et le soutien en cas d'infection à VIH doivent systématiquement intensifier la détection des cas de tuberculose, les traitements préventifs de la tuberculose et les mesures de lutte contre l'infection tuberculeuse. Cela exige une étroite collaboration entre les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et les programmes de lutte contre le VIH (33).
- Toutes les personnes vivant avec le VIH doivent être soumises à un examen pour rechercher des symptômes de la tuberculose, à chaque occasion ou lors d'un contact avec un agent de santé. Celles présentant des symptômes de tuberculose doivent être orientées vers un service de tests diagnostiques et celles sans aucun symptôme doivent être évaluées pour déterminer leur admissibilité et, le cas échéant, pour commencer un TPT.
- Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et de lutte contre le VIH doivent attribuer des ressources et entreprendre un suivi sur site pour s'assurer de la mise en œuvre et prendre des mesures d'amélioration de la qualité lorsqu'on constate des lacunes (comme un manque de tests de dépistage, un dépistage superficiel ou l'absence de lien vers un TPT).
- Pour d'autres populations cibles, le programme national doit adapter les services de dépistage et de traitement préventif de la tuberculose aux besoins et aux moyens d'action des infrastructures de santé existantes. Cette approche doit avoir pour but d'optimiser la prestation des services de TPT et de créer une synergie entre ces services et d'autres services de santé et de bien-être social. Les populations cibles et les méthodes de dépistage doivent être suivies régulièrement pour améliorer la prestation des services.

Atteindre les contacts domestiques

Les personnes qui sont des contacts domestiques de patients tuberculeux constituent des groupes à risque d'infection tuberculeuse et de tuberculose-maladie bien identifiés, notamment de tuberculose prévalente détectée au moment de la recherche initiale de sujets contacts et de nouveaux cas de tuberculose qui surviennent dans les deux à cinq années qui suivent. Pour les contacts domestiques, le TPT peut apporter d'importants bienfaits potentiels dans la mesure où la prévalence de l'infection

tuberculeuse est supérieure à 50 % dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire (34,35). Des examens systématiques ont montré que la prévalence de la tuberculose-maladie parmi les contacts domestiques vivant dans des pays à revenu faible ou intermédiaire variait entre 3 et 5 % (34,35). Les résultats de l'étude de faisabilité PHOENIX (transversale) ayant porté sur huit pays confrontés à une lourde charge de tuberculose ont montré que, sur un total de 1007 personnes contacts domestiques de 284 patients atteints de tuberculose MR alors qu'aucun diagnostic n'avait identifié une tuberculose, une recherche systématique de sujets contacts domestiques a permis de détecter de nouveaux cas de tuberculose-maladie dans 12 % des contacts ; la prévalence de l'infection tuberculeuse dans ce groupe (déterminée soit par TCT ou IGRA positive) était de 72 % (36). C'est pourquoi le dépistage de la tuberculose-maladie chez les contacts domestiques est considéré comme une priorité absolue pour pratiquement tous les programmes de lutte contre la tuberculose car cette stratégie de détection active des cas de tuberculose donne d'excellents résultats et est d'un bon rapport coût-efficacité (37). En outre, elle ouvre la voie à un traitement efficace de la tuberculose-maladie et au TPT et optimise ainsi son impact sur la santé publique en réduisant la transmission de la maladie de même qu'elle améliore les résultats liés à la tuberculose pour les sujets contacts. Cette stratégie est essentielle pour la lutte anti-infectieuse et ce, dans tous les contextes.

La recherche et le traitement de tous les contacts domestiques sont extrêmement bénéfiques et peuvent apporter d'importants bienfaits pour la santé et la situation financière de toute une famille. La survenue de la tuberculose dans une famille a de graves conséquences sociales et économiques, notamment des coûts catastrophiques dus à la perte des revenus ou au coût des soins de santé. En recherchant, en détectant et en traitant à la fois les cas de tuberculose-maladie et les infections tuberculeuses, on peut parvenir à interrompre la transmission des cas dans les ménages et à éviter les coûts catastrophiques et les résultats désastreux pour la santé grâce à la prévention de la tuberculose. C'est une approche globale de la « santé familiale » qui permet de dispenser des soins antituberculeux plus efficaces à tous les membres de la famille. Proposer un TPT à tous les membres d'une famille en même temps et pendant la période où le cas index de tuberculose continue à recevoir un traitement et des soins, peut aider à améliorer la compréhension et l'impact du TPT et à accroître le rapport coût-efficacité des interventions telles que les visites à domicile. De plus, un programme rigoureux de recherche des sujets contacts ouvrira la voie à la concrétisation des engagements pris par les États Membres pour fournir avant fin 2022 un TPT à 24 millions de sujets contacts domestiques.

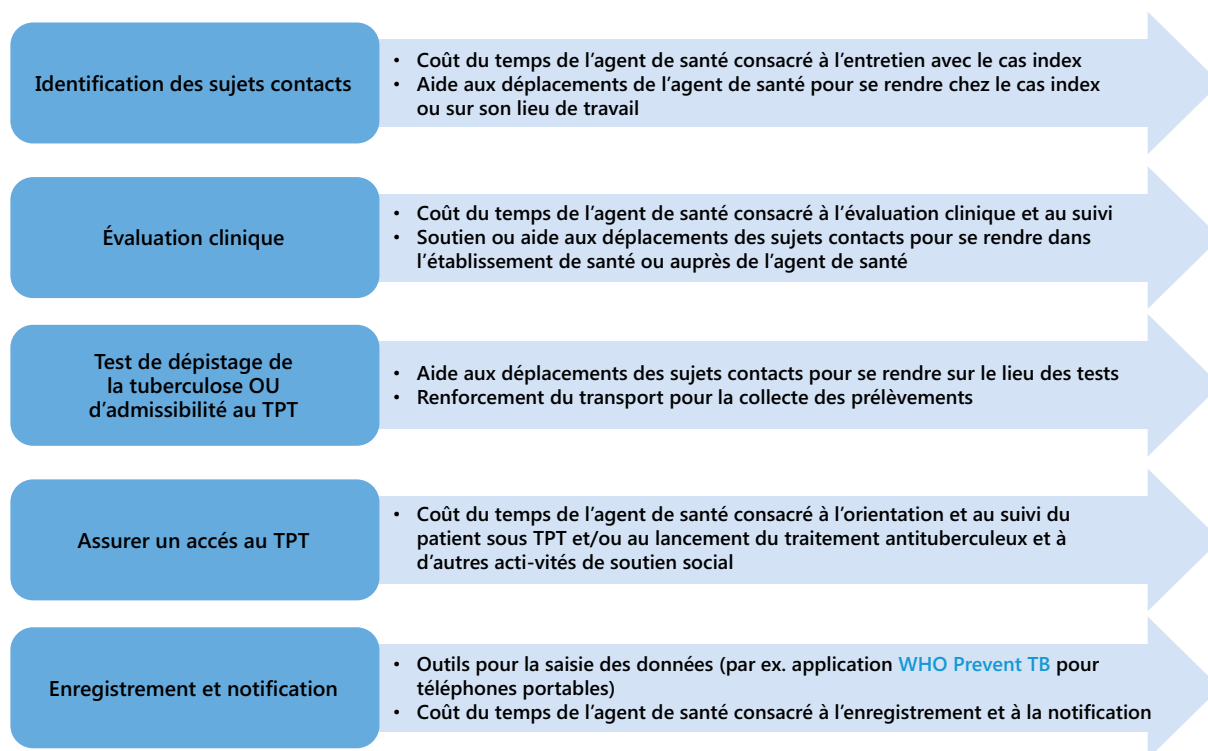
Point important : Les investissements visant à renforcer la capacité des programmes nationaux à entreprendre une recherche de sujets contacts permettent de prévenir une future tuberculose-maladie en améliorant l'accès au TPT pour les contacts, enfants et adultes, et en identifiant les patients tuberculeux qui ont manqué le traitement, réduisant ainsi la poursuite de la transmission.

Renforcer la recherche de contacts domestiques

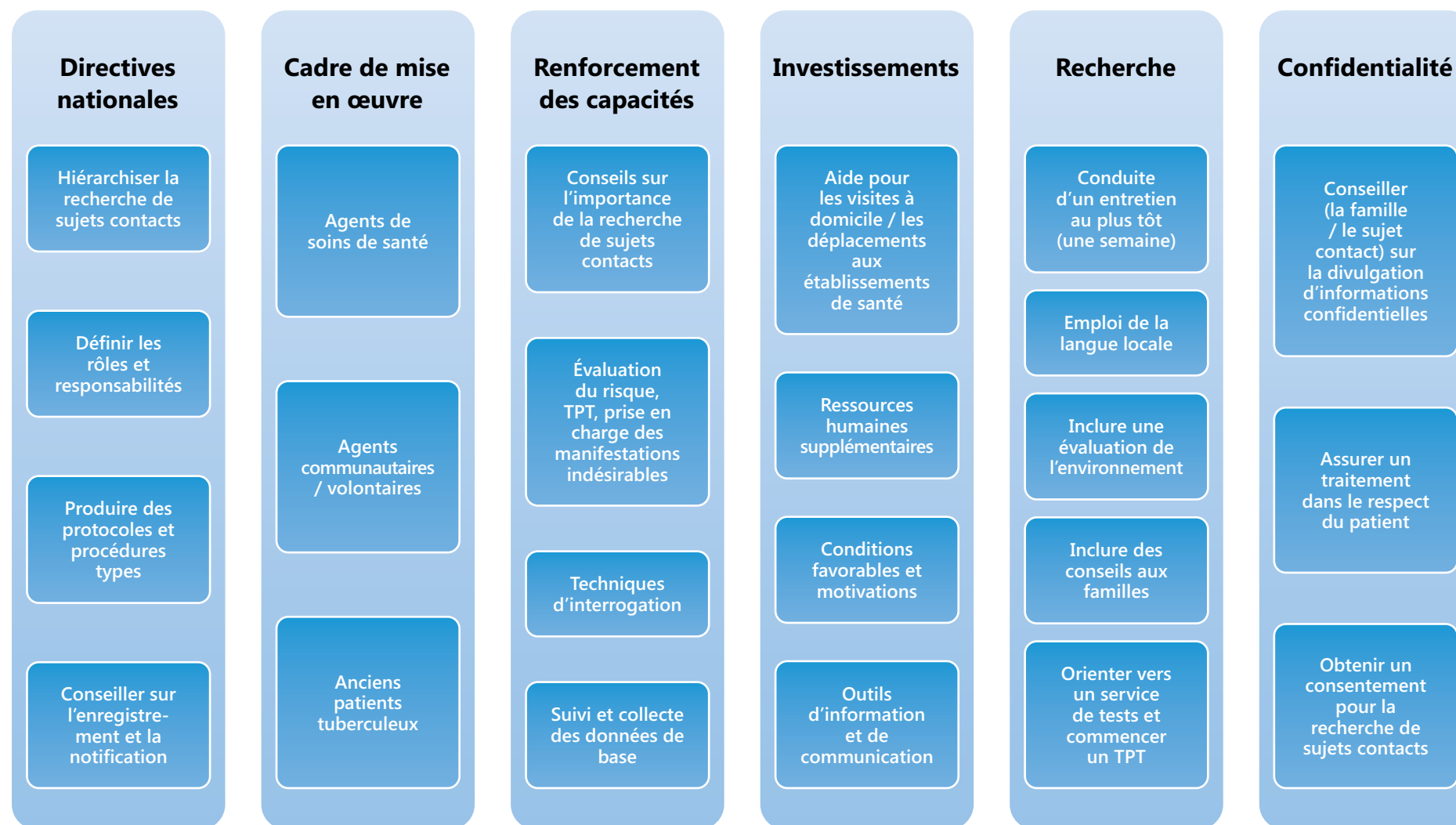
La recherche de sujets contacts est une première étape importante, tant pour la détection active des cas que pour les TPT. C'est un processus systématique destiné à identifier les personnes atteintes de tuberculose et les personnes s'étant trouvées en contact avec le cas index et nécessitant un TPT. Il consiste à identifier, réaliser une évaluation clinique et/ou tester et assurer un accès à un traitement antituberculeux approprié (pour les personnes dont le diagnostic de tuberculose est confirmé) ou à un TPT (pour les personnes indemnes de tuberculose). Ce processus doit être un principe de base dans toutes les activités nationales de lutte contre la tuberculose. Par ailleurs, la recherche de sujets contacts est une bonne pratique de santé publique, essentielle pour détecter plusieurs maladies infectieuses (comme l'infection par le COVID-19) et c'est pourquoi les ministères de la santé doivent investir pour renforcer les capacités des systèmes de santé. Si les dispositifs sont en place pour entreprendre une recherche de sujets contacts, les programmes nationaux doivent alors renforcer les mêmes capacités

pour s'assurer que les sujets contacts de plus de cinq ans soient couverts également. Faute de tels dispositifs, le ministère de la santé doit attribuer les ressources humaines et financières nécessaires pour instaurer des dispositifs efficaces de recherche de sujets contacts. La **Figure 2.1** présente à titre indicatif une liste de points à prendre en compte pour déterminer des prix unitaires pour la budgétisation et la planification et renforcer ainsi la recherche de sujets contacts.

Figure 2.1: Prix indicatifs pour renforcer la recherche de sujets contacts



En plus de fonds supplémentaires, les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose doivent envisager et renforcer les activités présentées à la **Figure 2.2** pour garantir une recherche efficace des sujets contacts.

Figure 2.2 : Éléments constitutifs d'un plan rigoureux de recherche de sujets contacts

Principales mesures de mise en œuvre de la recherche de sujets contacts

1. Formuler des recommandations et proposer des approches types pour atteindre les sujets contacts et entreprendre des recherches en vue d'assurer une uniformité dans la mise en œuvre.
2. Proposer des orientations à l'échelle nationale qui :
 - définissent les populations prioritaires pour la recherche de sujets contacts (dans les ménages et au-delà) ;
 - définissent un modèle de soins (dans les établissements ou dans la communauté) ;
 - définissent le rôle et les responsabilités du personnel des programmes, des agents de soins de santé et des agents de santé communautaires pour atteindre les sujets contacts, identifier les symptômes, orienter les patients vers des services de tests et d'évaluation clinique (par exemple le cadre des agents de soins de santé responsable de la recherche de sujets contacts et son inclusion de cette activité dans les descriptions respectives de postes, agents de soins de santé chargés d'encadrer le personnel chargé de la recherche de sujets contacts si le modèle communautaire est mis en œuvre) ;
 - définissent les éléments d'information à saisir dans le dossier du cas index et/ou les outils numériques (voir aussi le **chapitre 7**) ;
 - incluent des outils/des bordereaux d'orientation pour enregistrer le dépistage de la tuberculose et l'orientation des sujets contacts identifiés pour des soins complémentaires si le modèle communautaire est appliqué ;
 - définissent le niveau des points de prestation de services pour les enregistrements et les notifications systématiques ainsi que leur fréquence ; et enfin
 - transmettent des messages testés localement pour générer une demande et sensibiliser le patient.
3. Mobiliser les ressources humaines et les dispositifs existants dans différents programmes de lutte contre des maladies (comme le modèle d'action de santé publique préconisé par le Plan d'urgence du Président des États-Unis en matière de lutte contre le sida (PEPFAR) pour les personnes vivant avec le VIH) pour mettre en œuvre la recherche de sujets contacts et assurer pérennité et efficacité. Le dépistage de la tuberculose et du VIH doit être intégré tout au long de ce processus.
4. Mettre en œuvre la recherche de sujets contacts
 - Le cas index doit être interrogé le plus tôt possible après le diagnostic, de préférence dans un délai d'une semaine, pour obtenir des détails sur les membres de son ménage et d'autres sujets contacts domestiques. Les prestataires de santé doivent expliquer clairement et avec délicatesse qu'il est urgent de lancer la recherche de sujets contacts du cas index, considérant les risques accrus d'évolution vers une tuberculose-maladie à la suite d'une exposition récente. Un second entretien peut être nécessaire pour identifier des sujets contacts supplémentaires et des informations manquantes.
 - Théoriquement, l'entretien doit être mené par une personne parlant la même langue que le cas index et connaissant bien la situation sociale et culturelle de celui-ci.
 - La sensibilisation du cas index et des membres du ménage aux bienfaits du TPT et aux risques induits en le refusant, doit être au cœur de la recherche de sujets contacts. Le but global doit être de permettre aux personnes de prendre une décision éclairée sur la prise ou non d'un TPT complet.
 - Les conseils dispensés aux cas index doivent aussi les aider à bien comprendre qu'il est essentiel d'identifier tous les sujets contacts importants. Cela permettra, par une action préventive, d'atteindre davantage de personnes à risque.
 - Lorsque le modèle communautaire est mis en œuvre, il est souhaitable de demander au cas index l'autorisation d'effectuer une visite à domicile. Outre les conseils dispensés au cas index, des dispositions doivent être prises pour conseiller aussi les sujets contacts avant de commencer un TPT.
 - De préférence, le prestataire de santé chargé de la recherche de sujets contacts doit se rendre au domicile ou sur le lieu de travail du cas index, conduire les entretiens et souligner l'importance de l'identification et de l'évaluation des sujets contacts, réaliser le dépistage des symptômes et

les justifier, rassembler des informations plus précises sur l'intensité et la durée de l'exposition et faire en sorte que tous les sujets contacts concernés soient transférés pour une évaluation plus approfondie et une décision de traitement (**Encadré 2.1**) (38). Il peut être nécessaire de réaliser des visites en dehors des heures normales de travail puisque les sujets contacts peuvent se trouver au travail ou à l'école pendant ces heures normales.

- Les visites à domicile donnent aussi l'occasion d'identifier les besoins de soutien social, de conseils sur la nutrition et de formation sur les mesures de lutte anti-infectieuse. Après la visite, le prestataire de santé peut relier le cas index et les sujets contacts aux programmes de soutien social et nutritionnel concernés.
- Durant la visite à domicile, le prestataire de santé doit procéder à une évaluation de l'habitation et dispenser des conseils et une formation aux membres de la famille sur les symptômes de la tuberculose. Si nécessaire, un examen médical rapide et des transferts doivent être réalisés, en particulier pour les enfants contacts et les personnes vivant avec le VIH, chez lesquels la tuberculose pourrait évoluer rapidement. Les tests et conseils concernant le VIH doivent être proposés dans le cadre de ce processus, notamment aux enfants de parents biologiques vivant avec le VIH.
- S'il n'est pas possible de se rendre au domicile ou sur le lieu de travail, le cas index peut être interrogé dans l'établissement de santé où une liste des sujets contacts pourra être dressée. L'adresse complète et les futures modalités de communication doivent être convenues mutuellement avec le cas index (par exemple numéros de téléphone, adresses électroniques, coordonnées d'un prestataire intermédiaire ou d'un soignant thérapeute). Les personnes responsables ou les agents de soins de santé doivent alors assurer un suivi systématique avec le cas index ou le soignant thérapeute et envoyer tous les sujets contacts concernés à l'établissement de santé pour une identification des symptômes, des tests de dépistage d'une tuberculose ou d'une infection tuberculeuse selon les indications et une évaluation de l'admissibilité du sujet au TPT.
- Si la recherche de sujets contacts doit être centrée sur les membres du ménage, il convient de prendre en compte également les sujets contacts sur le lieu de travail, les établissements de soins en hospitalisation, les pensionnats, les établissements de soins de longue durée, les prisons, les centres de correction et les établissements assurant les soins aigus, conformément aux directives nationales relatives à l'évaluation, en particulier lorsque l'exposition est susceptible d'avoir été prolongée ou lorsque le cas index est probablement hautement contagieux (toux persistante, frottis positif révélant la présence de bacilles fortement acido-alcoolo-résistants (BAAR) et/ou lésions cavitaires importantes sur radiographie pulmonaire).
- Il est difficile de préserver la confidentialité pendant la recherche de sujets contacts en raison des relations sociales entre les cas index et leurs sujets contacts. Toutes les personnes doivent être traitées avec respect et la confidentialité doit être préservée. Il convient de se conformer aux lignes directrices des programmes nationaux relatives à la protection des données, à la confidentialité et au consentement.
- Lorsque le cas index se montre réticent pour donner des informations sur le ménage et sur les contacts sociaux, les activités de conseil doivent se poursuivre jusqu'à gagner sa confiance. Il ne faut pas forcer le cas index ni lui faire bénéficier d'un traitement ou de services en posant des conditions de coopération à la recherche de sujets contacts.

Point important : Les cas index de tuberculose ne doivent pas être contraints à révéler le nom des sujets contacts ou à apporter une aide pour achever la recherche de contacts. Il est important de faire diligence pour sauvegarder la vie privée et les droits du cas index et éviter la discrimination. Mieux vaut éduquer régulièrement le patient qu'utiliser la force et la contrainte.

- Les informations obtenues lors de l'entretien doivent être enregistrées (31).
- Une recherche de sujets contacts d'une personne morte de la tuberculose doit aussi être réalisée en rassemblant les informations auprès des membres de la famille et des prestataires de services.

5. Dispenser des conseils sur le suivi et l'évaluation (voir aussi le **chapitre 8**) :
 - Utiliser des outils standards et un protocole pour recueillir des données au cours de la recherche de sujets contacts, de la saisie et de l'analyse des données.
 - Suivre les résultats des recherches de sujets contacts et le pourcentage de cas de tuberculose-maladie et d'infection tuberculeuse détectés pour guider l'ajustement des programmes.

Encadré 2.1 : Les 10 principales mesures dans la recherche de sujets contacts*

1. Examiner les informations disponibles sur le cas index ;
2. Évaluer la durée et le degré de contagiosité du cas index de tuberculose en vue d'identifier les sujets contacts ;
3. Conseiller le cas indicateur et recenser les membres du ménage et les contacts domestiques ;
4. Élaborer un plan pour la recherche de sujets contacts en consultation avec le cas index et les responsables du ménage ;
5. Envisager d'autres sujets contacts à rechercher (comme sur le lieu de travail) ;
6. Réaliser des visites à domicile ou inviter des sujets contacts à se rendre au centre de santé pour évaluation ;
7. Conduire une évaluation clinique et le cas échéant, transférer le sujet pour des tests ;
8. Dispenser un traitement antituberculeux ou un traitement préventif si le sujet est admissible ;
9. Vérifier que la recherche de sujets contacts a été menée jusqu'au bout ;
10. S'assurer de l'enregistrement et de la notification systématiques.

**Ces mesures n'interviennent pas nécessairement toujours dans le même ordre*

Point important : Les principaux éléments des cibles fixées à la réunion de haut niveau des Nations Unies visent à fournir un TPT à au moins 24 millions de sujets qui sont des contacts domestiques de patients tuberculeux entre 2018 et 2022. Les progrès réalisés dans le monde pour atteindre cette cible ont été négligeables. Le plus large déploiement du TPT auprès de cette population cible est susceptible de générer des résultats fructueux pour la communauté et un retour sur investissement. C'est pourquoi les ministères de la santé et les parties prenantes doivent s'engager à fournir des fonds et des ressources en quantités suffisantes pour renforcer la capacité des programmes à entreprendre des recherches efficaces de sujets contacts.

Autres réflexions sur le financement pour identifier des populations cibles

- Intégrer la recherche de sujets contacts aux rôles et responsabilités du personnel de santé existant dans la communauté.
- Allouer des ressources humaines selon les besoins pour mettre en œuvre et suivre la recherche de sujets contacts.
- Former les agents de soins de santé, les agents communautaires et d'autres exécutants et renforcer leurs moyens d'action.

- Apporter une aide aux déplacements des agents de soins de santé, des agents communautaires et d'autres exécutants dans la recherche de sujets contacts ou prendre des mesures d'incitation.
- Apporter une aide aux déplacements des cas index de tuberculose et des sujets contacts pour se rendre dans les établissements de santé en vue d'un dépistage, de tests et de la poursuite du TPT.
- Renforcer l'enregistrement et la notification (en actualisant les systèmes de données électroniques existants par l'intégration de variables pour la gestion par les programmes des TPT ou par l'adoption d'outils numériques comme l'application « WHO *Prevent TB* » pour téléphones portables (39)).
- Mener des campagnes de sensibilisation auprès des patients, des sujets contacts et des communautés.

Se reporter aussi à l'**Annexe 3**.

Les personnes en contact étroit avec des patients tuberculeux courent un risque élevé de développer la maladie. Les pouvoirs publics et les donateurs doivent engager des moyens pour renforcer la recherche de contacts et atteindre les personnes qui ont besoin du TPT.

Il est temps d'investir dans des systèmes de santé à l'appui d'une recherche efficace des contacts



Chapitre 3. Écarter toute éventualité de tuberculose-maladie avant de proposer un traitement préventif de la tuberculose

Point de décision sur la façon d'écarter toute éventualité de tuberculose-maladie avant de proposer un TPT

Comment l'éventualité d'une tuberculose-maladie peut-elle être écartée avec certitude dans des populations cibles identifiées admissibles à un TPT ?

Proposer un TPT à une personne atteinte de tuberculose-maladie peut retarder la guérison et favoriser une pharmacorésistance. Écarter tout risque de tuberculose-maladie avant de commencer un TPT est donc l'une des mesures essentielles dans l'enchaînement des soins préventifs de la tuberculose. Le présent chapitre présente les recommandations de l'OMS ainsi que les principales politiques et réflexions sur la mise en œuvre dans l'élaboration d'algorithmes nationaux permettant d'écarter toute suspicion de tuberculose-maladie, en gardant à l'esprit les obstacles que des mesures supplémentaires pourraient générer et qui pourraient entraver la réussite d'un TPT. Ce processus a beaucoup en commun avec le dépistage de la tuberculose : mêmes groupes à risque, mêmes tests et mêmes principes de suivi. Les points de décision sont centrés sur le statut de séropositivité pour le VIH, l'obtention d'informations sur le passé de sujets contacts domestiques ou d'autres contacts étroits, d'autres facteurs de risque, l'identification de signes et symptômes évoquant une tuberculose selon l'âge de la personne, les résultats d'un test cutané à la tuberculine ou d'un test de libération de l'interféron gamma (IGRA) et la révélation d'une anomalie sur la radiographie pulmonaire. Avant de commencer un TPT, toute éventualité de tuberculose-maladie doit être écartée au moyen des outils disponibles, selon la situation et les politiques du pays. Une fois identifiées les populations à risque susceptibles de pouvoir bénéficier d'un TPT, le ministère de la santé doit choisir les méthodes de dépistage et de diagnostic les mieux adaptées à la population cible concernée. La recherche systématique de symptômes cliniques et la réalisation de tests auprès des populations cibles exige que l'on évalue les moyens d'action du système de santé et la disponibilité des ressources humaines et financières. Le programme devra mobiliser des fonds auprès de sources internes et externes pour répondre comme il se doit à ces besoins.

Dépistage de la tuberculose-maladie à partir des signes et des symptômes

S'appuyer sur un ensemble type de signes et de symptômes pour dépister une tuberculose-maladie présente plusieurs avantages. Premièrement, dans de nombreux pays, cette méthode garantit une grande sensibilité et une forte valeur prédictive négative, ce qui signifie qu'elle permet d'écarter de façon fiable une tuberculose éventuelle si aucune des manifestations cliniques n'est constatée (et même si la présence d'une seule de ses caractéristiques est peu spécifique de la tuberculose-maladie et pourrait être due à d'autres maladies). Deuxièmement, c'est une intervention simple, propre à toute consultation clinique, qui peut être reproduite aussi souvent que nécessaire, sans matériel particulier. Pour une plus grande précision, il est possible d'ajouter des examens complémentaires comme une radiographie pulmonaire et une recherche de symptômes.

Des données factuelles examinées par l'OMS au cours des dix dernières années, avant la mise à jour de ses lignes directrices, ont montré que :

- chez les personnes âgées de 10 ans et plus et vivant avec le VIH, l'absence de toux persistante, de fièvre, de perte de poids ou de suees nocturnes présentait une sensibilité de 79 % et une valeur prédictive négative de 97 %.
- chez les nourrissons et les enfants vivant avec le VIH, l'absence d'une faible prise de poids, de fièvre, de toux persistante ou d'antécédents de contact avec un patient tuberculeux présentait une sensibilité de 90 % et une valeur prédictive négative de 99 %.
- chez les personnes âgées de cinq ans et plus, séronégatives pour le VIH et qui sont des contacts domestiques d'un patient tuberculeux et d'autres groupes à risques cliniques, l'absence de toux quelle qu'en soit la durée, d'hémoptysie, de fièvre, de suees nocturnes, de perte de poids, de douleurs thoraciques, d'essoufflement ou de fatigue présentait une sensibilité de 73 % et une valeur prédictive négative de 99 %.

En conséquence, l'OMS recommande que la recherche d'absence de symptôme puisse être utilisée pour écarter toute éventualité de tuberculose-maladie (18,40). Pour les personnes âgées de 10 ans ou plus vivant avec le VIH, il est suggéré d'appliquer le dépistage standard de quatre symptômes ; chez les plus jeunes enfants, il est possible de s'appuyer sur un ensemble plus large de manifestations cliniques pour décider à qui s'adresser pour un bilan diagnostique avant de proposer un TPT.

Recommandations de l'OMS :

11. Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH doivent être soumis à un dépistage de la tuberculose conformément à un algorithme clinique. Lorsque les personnes ne signalent aucun des symptômes suivants : toux persistante, fièvre, perte de poids ou suees nocturnes, il est peu probable qu'elles soient atteintes de tuberculose évolutive et il convient de leur proposer un TPT, qu'elles soient sous TARV ou non.
12. Lorsque des adultes et les adolescents vivant avec le VIH sont soumis à un dépistage de la tuberculose conformément à un algorithme clinique et signalent l'un ou l'autre des symptômes suivants : toux persistante, fièvre, perte de poids ou suees nocturnes, on peut suspecter une tuberculose évolutive et ils doivent être examinés pour rechercher une tuberculose et d'autres maladies pouvant être à l'origine de ces symptômes.
13. Une radiographie pulmonaire peut être proposée aux personnes vivant avec le VIH et sous TARV et un traitement préventif peut être administré à celles dont la radiographie n'a fait apparaître aucune anomalie.
14. Les nourrissons et les enfants vivant avec le VIH qui présentent une prise de poids insuffisante, de la fièvre ou une toux persistante ou qui se sont trouvés en contact avec une personne tuberculeuse, doivent être examinés pour rechercher une tuberculose et d'autres maladies pouvant causer de tels symptômes. Si une tuberculose-maladie est exclue après un examen clinique ou selon les lignes directrices nationales, alors il convient de proposer à ces enfants un TPT, quel que soit leur âge.
15. L'absence de symptôme de tuberculose et l'absence d'anomalie sur la radiographie pulmonaire peuvent permettre d'écarter une suspicion de tuberculose chez les enfants de cinq ans ou plus qui sont des contacts domestiques d'un patient tuberculeux et séronégatifs pour le VIH et dans d'autres groupes à risque, avant de leur proposer un TPT.

L'OMS recommande que l'on puisse proposer une radiographie pulmonaire aux personnes vivant avec le VIH et traitées par TARV. Si aucune anomalie n'est constatée sur la radiographie, un TPT peut alors être envisagé. Toutefois, une radiographie pulmonaire ne doit pas être considérée comme un impératif et faire obstacle à la mise sous TPT des personnes vivant avec le VIH car le gain de précision obtenu n'est que marginal comparé au seul dépistage des symptômes.

Rôle d'une radiographie pulmonaire

L'une des principales décisions politiques à prendre avec des implications financières porte sur la question de savoir s'il faut procéder systématiquement à une radiographie pulmonaire lors des tests de dépistage de la tuberculose pour écarter toute éventualité de tuberculose.

On sait qu'une radiographie pulmonaire présente une forte sensibilité mais une faible spécificité pour le diagnostic de la tuberculose (41). Une radiographie pulmonaire pratiquée chez un enfant asymptomatique âgé de cinq à neuf ans (comme pour les moins de cinq ans) a une faible spécificité et donne donc un très faible taux de vrais positifs pour la tuberculose, avec un risque de surdiagnostic de maladies causées par d'autres pathologies (comme une pneumonie ou une adénopathie périhilaire) et un risque d'administrer inutilement un traitement antituberculeux. En outre, l'ajout d'une radiographie pulmonaire pour rechercher des symptômes peut soulever des difficultés logistiques et augmenter le coût du dépistage pour les programmes et les individus et manquer ainsi des occasions d'administrer un TPT à des personnes qui pourraient en bénéficier. La seule reconnaissance des symptômes parmi les personnes vivant avec le VIH, avant l'administration d'un TPT n'est pas seulement moins coûteuse mais permet aussi de prévenir d'autres cas de tuberculose et les décès qui s'ensuivent (42). Cependant, pratiquer une radiographie pulmonaire en même temps qu'une reconnaissance de symptômes de la

tuberculose permettra probablement de renforcer la confiance dans les prestataires de santé compte tenu de l'extrême sensibilité de la combinaison de ces deux tests (moins de risque de manquer un cas de tuberculose-maladie). Il est donc concevable que le prestataire se trouvera moins préoccupé par le développement d'une tuberculose rendue pharmacorésistante par l'administration par inadvertance d'un traitement antituberculeux avec un protocole de TPT. Ce point est particulièrement important pour les adolescents ou les adultes séronégatifs pour le VIH qui sont des contacts domestiques d'un patient tuberculeux ou d'autres contacts domestiques ou pour les populations soumises à des risques cliniques. De même, la pratique d'une radiographie pulmonaire peut renforcer la confiance des personnes vivant avec le VIH et bénéficiant d'un TARV à l'égard du prestataire.

Une radiographie pulmonaire peut donc être envisagée dans les algorithmes de dépistage de la tuberculose si elle est disponible et si elle n'est pas contraignante pour la personne. Si la radiographie ne fait apparaître aucune anomalie, on peut envisager un TPT. Cependant, une radiographie pulmonaire ne doit pas être considérée comme un impératif et faire obstacle à la mise en route d'un TPT. Lorsqu'une radiographie pulmonaire n'est pas disponible, l'absence de symptôme peut suffire à écarter une suspicion de tuberculose-maladie avant de commencer un TPT.

Lorsqu'on constate une anomalie sur une radiographie pulmonaire (et pas simplement des signes évocateurs d'une tuberculose), il convient alors d'entreprendre une recherche approfondie de tuberculose-maladie et d'autres maladies en conformité avec les directives nationales et dans le respect d'une rigoureuse pratique clinique.

Avec l'extension de la radiographie numérique, l'utilisation du dépistage assisté par ordinateur (DAO) pour interpréter les films et l'engagement des établissements de santé privés à acheter des services de radiographie, on peut s'attendre à un accès accru aux radiographies dans le dépistage de la tuberculose et les algorithmes de diagnostic. Mi-2020, l'OMS examinera les données factuelles pour déterminer si elle pourra publier des recommandations sur l'utilisation de la DAO pour lire une radiographie pulmonaire dans le cadre des algorithmes de dépistage de la tuberculose et continuer à suivre les données probantes générées par cette technologie en rapide évolution.

Point important : Une radiographie pulmonaire peut être très utile pour écarter une éventualité de tuberculose avant de commencer un TPT et pour conforter le prestataire et la personne radiographiée dans l'absence d'une tuberculose-maladie. Les gouvernements et les bailleurs de fonds doivent investir pour déployer plus largement l'accès à la radiographie pulmonaire, notamment par les prestataires du secteur privé. Toutefois, ne pas pouvoir accéder à une radiographie pulmonaire ne pourra pas empêcher l'introduction et le déploiement d'un TPT.

Réflexions sur la mise en œuvre pour écarter l'éventualité d'une tuberculose

Les ministères de la santé doivent coordonner la mise en œuvre des activités présentées ci-dessous pour dépister ou exclure une tuberculose-maladie avant de commencer un TPT.

- Faire en sorte que la détection active des cas de tuberculose auprès des populations à risque soit intégrée à l'ensemble des soins de santé disponibles pour ces populations (comme l'ensemble des soins aux personnes vivant avec le VIH). En principe, la responsabilité globale de la planification, de l'allocation des ressources, de la prestation des services (détection active des cas et tests permettant d'écarter l'éventualité d'une tuberculose) ainsi que du suivi et de l'évaluation, doit être du ressort des autorités nationales responsables des services proposés à leurs populations respectives. Le programme national de lutte contre la tuberculose, en collaboration avec les services de soins

primaires et les services de santé de la mère et de l'enfant, doit assumer la responsabilité de la détection active des cas auprès des personnes en contact avec des cas index de tuberculose ; le programme national de lutte contre le VIH doit organiser les services proposés aux personnes vivant avec le VIH en collaboration avec le programme national de lutte contre la tuberculose ; les services cliniques au sein du ministère de la santé doivent soutenir la détection active des cas et les associer aux traitements et aux soins auprès d'autres populations à risques cliniques, et de même pour des organismes d'état responsables des prisons, de la santé au travail et des soins aux migrants.

- Recevoir des conseils d'un organe national de coordination, d'un groupe d'experts technique ou d'un organe semblable pour les programmes nationaux respectifs sur l'élaboration d'un plan national permettant aux programmes de déployer plus largement les activités de détection active des cas et les services en vue d'écarter l'éventualité d'une tuberculose-maladie dans différentes populations cibles et dans divers contextes géographiques. L'organe ou groupe de coordination peut aussi dispenser des conseils sur les modes opératoires normalisés (MON), prévoir le renforcement des capacités de différents types de prestataires et coordonner l'achat et les approvisionnements des produits de base pour les interventions au travers des différents programmes.
- Élaborer un guide de mise en œuvre type portant sur les rôles et responsabilités, les modes opératoires, les outils de mise en œuvre, les aide-mémoires professionnels et les outils d'enregistrement et de notification (intégrés aux services de santé relatifs au VIH, à la tuberculose et à la santé de la mère et de l'enfant) en vue d'écarter toute éventualité de tuberculose au sein des populations à risque.
- Élaborer des supports de communication pour affichage de messages et les utiliser sur tous les sites de prestation de services appliquant un dépistage intensifié de la tuberculose.
- Identifier un cadre des agents de soins de santé aux différents niveaux du système de santé pour réaliser un dépistage clinique et orienter les patients vers des services de tests plus approfondis de la tuberculose-maladie, de l'infection tuberculeuse et d'évaluation, conformément aux directives nationales.
- Entreprendre une formation et un renforcement des capacités sur le tas à l'intention des agents de soins de santé, des agents de santé communautaires et d'autres prestataires de services engagés dans la recherche systématique de symptômes de la tuberculose.
- Assurer régulièrement un encadrement bienveillant aux niveaux national, de la province et du district dans les activités de dépistage de la tuberculose, en particulier celles réalisées par des agents de santé communautaires en vue d'assurer un dépistage de bonne qualité et l'observance des algorithmes nationaux.
- Concevoir des aide-mémoires professionnels mettant en avant les mesures destinées à écarter toute éventualité de tuberculose.
- Organiser un accès à la radiographie pulmonaire dans : des établissements de santé publics ou privés ou dans des camions radiologiques mobiles selon ce qu'exige la politique nationale ; des protocoles d'accord convenus avec des hôpitaux et des radiologues privés ainsi que des bons remis gratuitement aux personnes pour leur permettre d'accéder à des services privés.
- Élaborer des outils standards pour la saisie de données ou la mise à jour d'outils existants (comme les fichiers de patients et les dossiers électroniques) avec des éléments d'informations pertinents sur la détection active des cas et les tests permettant d'écarter toute éventualité de tuberculose-maladie. Le système national d'information pour la gestion sanitaire doit faire une synthèse des données aux principales étapes de la chaîne des soins et rendre compte des indicateurs d'efficacité du programme au niveau national (voir aussi le **chapitre 8**).

Le **Tableau 3.1** donne un aperçu des réflexions sur l'exclusion d'une éventuelle tuberculose dans différentes populations cibles avant de commencer un TPT. Si la recherche efficace de symptômes de la tuberculose constitue l'épine dorsale des services de TPT, il est possible aussi de pratiquer des tests de dépistage d'une infection tuberculeuse, une radiographie pulmonaire et des tests diagnostiques.

Tableau 3.1 : Principales étapes de tests permettant d'écarter l'éventualité d'une tuberculose et d'envisager un TPT

	Adultes et adolescents vivant avec le VIH^b	Enfants vivant avec le VIH^a	Sujets séronégatifs pour le VIH qui sont des contacts domestiques ou étroits de patients tuberculeux	Populations à risques cliniques
Dépistage par la reconnaissance de symptômes cliniques^a	Toux chronique, fièvre, perte de poids ou suees nocturnes	Aucune ou faible prise de poids, fièvre ou toux chronique ou antécédents de contact avec un cas de tuberculose, peu envie de jouer, suees nocturnes	Toux quelle qu'en soit la durée, hémoptysie, fièvre, suees nocturnes, perte de poids, douleur thoracique, essoufflement, fatigue	
Fréquence de la recherche de symptômes	À chaque visite dans un établissement de santé ou lors d'un contact avec un agent de santé			
Radiographie pulmonaire	Pas obligatoire mais souhaitable. Peut être envisagée pour les personnes vivant avec le VIH et sous TARV ; pour les sujets contacts adolescents et adultes asymptomatiques et des groupes à risques cliniques lorsque des établissements sont disponibles et lorsque les ressources humaines et la capacité des systèmes de santé le permettent			
Test de diagnostic de la tuberculose si le test de dépistage est positif	L'OMS recommande des tests diagnostiques rapides (comme le test Xpert® MTB/RIF, le test urinaire de lipoarabinomannane pour les personnes gravement malades vivant avec le VIH) ou conformément aux directives nationales			
Test de dépistage de l'infection tuberculeuse (TCT ou IGRA)	<p>Pas nécessaire chez les personnes vivant avec le VIH et les sujets contacts de moins de cinq ans. Dans d'autres groupes de populations, ces tests permettent d'éviter l'administration de traitements inutiles à des sujets non infectés (comme dans les régions où la prévalence de l'infection tuberculeuse est faible)</p> <p>L'indisponibilité des tests ne doit pas faire obstacle à l'administration d'un TPT à ceux qui en ont besoin</p>			
Contre-indication à un TPT	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatite évolutive (aiguë ou chronique), consommation régulière ou excessive d'alcool et symptômes de neuropathie périphérique • Prises simultanées d'autres médicaments toxiques pour le foie (comme la névirapine) • Antécédents d'hypersensibilité au TPT 			
Conseils	Informations sur l'infection tuberculeuse, besoin de TPT, calendrier de collecte de médicaments, visites d'aide à l'observance et de suivi du traitement, avantages à achever le protocole thérapeutique, manifestations indésirables, actions sur le développement des symptômes de la tuberculose ou sur les manifestations indésirables			

^a Le dépistage de la tuberculose chez les enfants et les femmes enceintes ou qui allaitent peut être intégré à différents centres de soins (par exemple soins de santé de la mère et de l'enfant, vaccination, centres de la petite enfance, centres de nutrition).

^b Parmi les personnes vivant avec le VIH, toutes les mesures ci-dessus doivent être intégrées si des modèles de prestations différenciées de services en matière de VIH sont appliqués. La détection active des cas de tuberculose et le TPT doivent faire partie intégrante de l'ensemble des soins dispensés aux personnes vivant avec le VIH.

Réflexions sur un financement supplémentaire pour écarter toute éventualité de tuberculose-maladie

- Soutenir les réunions régulières du groupe de travail technique national ou d'un groupe existant équivalent et mener des consultations auprès de ces groupes pour revoir les stratégies visant à écarter toute éventualité de tuberculose-maladie avant l'administration d'un TPT aux populations cibles.
- Élaborer et appliquer un plan de développement des ressources humaines, notamment le recrutement, la formation, le mentorat et la sensibilisation continue à la reconnaissance des symptômes de la tuberculose, les conseils aux familles et l'évaluation de l'admissibilité au TPT.
- Si une radiographie pulmonaire est réalisée pour dépister une tuberculose conformément aux directives nationales, il sera nécessaire d'allouer des fonds pour :
 - les appareils (radiographie numérique par exemple),
 - les moyens logistiques,
 - la maintenance du matériel,
 - la formation des cliniciens et des agents de soins de santé à la lecture des radiographies pulmonaires, et/ou
 - l'utilisation des services de radiographie du secteur privé (comme la remise de bons gratuits aux personnes recevant des soins dans des établissements publics ou privés).
- Élargir l'accès aux tests diagnostiques rapides de la tuberculose, comme le test Xpert® MTB/RIF ou le test urinaire de lipoarabinomannane à flux latéral (LF-LAM).
- Mettre en place ou renforcer la collecte d'échantillons et leur transport en fonction des besoins des différentes populations cibles (y compris des enfants).
- Imprimer et diffuser les modes opératoires normalisés et les aide-mémoires professionnels pour la recherche des symptômes de la tuberculose.

Voir aussi l'**Annexe 3**.

Une hausse des investissements dans les services de diagnostic permettra de mieux orienter le TPT vers les personnes qui en ont le plus besoin en confirmant l'infection tuberculeuse.

Il est temps d'investir dans des systèmes de dépistage de l'infection tuberculeuse



Chapitre 4. Tests de dépistage de l'infection tuberculeuse

Point de décision sur le rôle des tests TCT ou IGRA

Dans quel but réaliser un dépistage de l'infection tuberculeuse avant de commencer un TPT dans les populations cibles considérées prioritaires par le ministère de la santé ?

De même qu'il est essentiel d'écarter toute éventualité de tuberculose-maladie avant de commencer un TPT, confirmer la présence d'une infection tuberculeuse avant de commencer un TPT peut conforter le soignant dans la certitude qu'un TPT sera bénéfique pour les personnes ciblées. Toutefois, il n'existe pas de test de référence pour le diagnostic d'une infection tuberculeuse. Les tests disponibles actuellement sont des tests indirects qui nécessitent, pour donner de bons résultats, que la réponse immunitaire de la personne soit très marquée. Quelle que soit la méthode employée, le résultat positif d'un test n'est pas en soi un indicateur fiable que l'infection tuberculeuse évoluera vers une tuberculose-maladie. À l'inverse, le résultat négatif d'un test ne permet pas d'écarter une éventuelle infection tuberculeuse compte tenu de la possibilité que ce résultat soit un faux négatif dans des groupes à risque comme les jeunes enfants ou chez les personnes infectées récemment. Les autorités sanitaires nationales doivent décider de la façon d'appliquer les tests de dépistage de l'infection tuberculeuse dans le cadre de la gestion des TPT par les programmes, en tenant compte de ces incertitudes, de l'équilibre entre bienfait et effet nocif pour une personne qui doit attendre les résultats d'un test pour commencer un TPT et des difficultés logistiques que représentent l'achat et la mise en œuvre de tests là où on en a le plus besoin.

Recommandation de l'OMS :

16. Un test cutané à la tuberculine (TCT) ou un test de libération de l'interféron gamma (IGRA) peut être utilisé pour tester des personnes vivant avec le VIH.

Les tests recommandés actuellement pour le dépistage d'une infection tuberculeuse sont le TCT et l'IGRA. Ces deux tests mesurent la sensibilité de la réponse immune (hypersensibilité de type IV ou hypersensibilité retardée) à des antigènes protéiniques mycobactériens, réponse qui survient à la suite d'une infection par *M. tuberculosis*. Alors que le TCT met en évidence la réaction d'hypersensibilité retardée à une exposition à un dérivé protéinique purifié (DPP) de tuberculine, le test IGRA mesure soit la quantité d'interférons gamma libérés in vitro par les leucocytes stimulés par des antigènes de *M. tuberculosis* (le test QuantiFERON-TB Gold®) soit le nombre de lymphocytes T effecteurs produisant l'interféron-gamma (le test T-SPOT. TB®). Le diagnostic de l'infection tuberculeuse doit être complété par un test négatif pour la tuberculose-maladie, au moyen d'un examen clinique, d'une radiographie pulmonaire et de l'examen de crachats ou de tout autre échantillon approprié s'il est symptomatique, conformément à la politique nationale.

Une méta-analyse réalisée en 2015 a conclu que la prévalence globale des résultats positifs de ces tests chez les personnes admissibles était de 61 % dans les pays à revenu faible ou intermédiaire et

de 25 % dans des pays à revenu élevé. Cela signifie qu'en moyenne, une personne sur deux dans les populations cibles est susceptible de donner un résultat positif aux tests (74). Les programmes nationaux peuvent prendre en compte ces données probantes lorsqu'ils doivent décider du rôle des tests pour dépister une infection tuberculeuse.

On peut utiliser un test TCT ou un test IGRA pour dépister une infection tuberculeuse. Aucune donnée probante ne permet de préconiser plutôt l'un que l'autre pour prévoir qu'une infection tuberculeuse évoluera vers une tuberculose-maladie. Ni le TCT ni le test IGRA ne doit être utilisé sur les personnes présentant un faible risque d'infection tuberculeuse ou de tuberculose-maladie.

Le choix d'un test à utiliser par les programmes dépend de son coût, de sa disponibilité, des ressources humaines et de l'infrastructure permettant d'assurer des services de dépistage dans le pays. Le **Tableau 4.1** résume les caractéristiques des tests TCT et IGRA actuellement disponibles. Davantage de détails sont présentés dans les **Annexes 5** et **6**.

Rôle des tests de dépistage de l'infection tuberculeuse

La décision de procéder ou non à un dépistage de l'infection tuberculeuse avant d'administrer un TPT dépend de la prévalence supposée de l'infection tuberculeuse parmi la population à risque, du risque d'évolution vers une tuberculose-maladie et du risque d'effets de l'administration inutile d'un TPT (La **Figure 4.1** résume le cheminement argumentaire aboutissant à la décision sur le choix du test). Pour les individus ou les populations exposés à des risques plus élevés d'effets du TPT ou (relativement) à un risque plus faible d'évolution vers une tuberculose-maladie, il peut être préférable de confirmer une infection tuberculeuse. Par ailleurs, pour les individus ou les populations plus susceptibles d'être infectés, d'évoluer vers une tuberculose-maladie et d'être confrontés à des manifestations indésirables si la tuberculose-maladie se développe, il est justifié de procéder à un TPT sans avoir réalisé de test.

Les personnes vivant avec le VIH et mises sous TARV bénéficient d'un TPT, que leur test de dépistage d'une infection tuberculeuse soit positif ou négatif. Toutefois, il est apparu que les personnes vivant avec le VIH et ne prenant pas de TARV mais dont le test de dépistage d'une infection tuberculeuse a donné un résultat positif bénéficiaient davantage du TPT que celles dont le test a été négatif (78). Cependant, l'OMS recommande que la réalisation de tests de dépistage d'une infection tuberculeuse ne soit pas exigée pour commencer un TPT chez les personnes vivant avec le VIH et les enfants contacts de moins de cinq ans, en particulier dans les pays où l'incidence des cas de tuberculose est élevée, considérant que les bienfaits du traitement (même sans test) en compensent largement les risques (40). En outre, la sensibilité de ces tests est faible et ils peuvent donner un résultat faux négatif, particulièrement chez les immunodéprimés plus exposés à un risque de formes graves de la maladie et de décès s'ils développent une tuberculose. La réponse immunitaire aux antigènes mycobactériens varie selon les sujets et les tests TCT et IGRA pourraient rester positifs même après l'achèvement réussi du TPT. C'est pourquoi les résultats des TCT et des IGRA ne doivent pas servir à évaluer l'efficacité du TPT. Globalement, les tests TCT et IGRA ne doivent pas être considérés comme des impératifs indispensables à la mise en route d'un TPT (en particulier dans les contextes où l'accès aux services de dépistage reste très limité) considérant que les bienfaits du traitement (sans tests) compensent toujours les risques.

Lorsque les programmes nationaux recommandent de procéder à des tests de dépistage d'une infection tuberculeuse avant de commencer un TPT, les tests TCT et/ou IGRA ne doivent être réalisés que dans les groupes à risque (tels les groupes à risques cliniques, les sujets contacts de plus de cinq ans, les personnes incarcérées et le personnel soignant). Les tests ciblés permettent d'identifier, d'évaluer et de traiter les personnes exposées à un risque élevé d'infection tuberculeuse ou de tuberculose-maladie lorsqu'elles sont infectées par *M. tuberculosis*. La disponibilité d'un test positif pour le dépistage d'une infection tuberculeuse chez des sujets contacts ou des individus VIH-négatifs

appartenant à d'autres groupes à risques cliniques (patients commençant un traitement anti-TNF ou dialysés ou se préparant à une greffe d'organe ou de cellules souches sanguines) pourra peut-être rassurer les cliniciens et le personnel soignant qu'une infection tuberculeuse est possible et qu'ils peuvent commencer un TPT.

Point important : Il est souhaitable que les gouvernements et les bailleurs de fonds investissent et renforcent la capacité des systèmes de santé (ressources humaines, logistique et chaîne d'approvisionnement ainsi que suivi et évaluation) pour la réalisation de TCT et/ou d'IGRA afin d'éviter l'administration inutile des TPT et les effets indésirables qui s'y rapportent et de rendre les traitements plus facilement acceptables. Cela permettra aussi l'adoption rapide de tout nouveau test de dépistage de l'infection tuberculeuse homologué pour un futur usage dans les programmes. Cependant, le dépistage d'une infection tuberculeuse n'est pas un impératif indispensable à l'introduction d'un TPT et à son déploiement à plus grande échelle.

Réflexions sur la mise en œuvre des services de dépistage de l'infection tuberculeuse

Impératifs d'ordre général

- Définir la population cible pour le dépistage et le choix du test dans les directives nationales.
- Renforcer les moyens d'action des agents de soins de santé responsables des différentes composantes des services de dépistage de l'infection tuberculeuse (comme l'administration du TCT et la lecture des résultats, la collecte et le traitement des échantillons de sang pour le test IGRA, la collecte et le transport des échantillons).
- Élaborer des modes opératoires normalisés pour l'administration du TCT, le prélèvement et le traitement d'un échantillon de sang pour le test IGRA et l'interprétation des résultats.
- Élaborer des modes opératoires normalisés pour un suivi approprié après le test de dépistage, y compris l'accès à un examen clinique, à une radiographie pulmonaire et à d'autres recherches sur la tuberculose pour décider de l'admissibilité des personnes à un TPT.
- Élaborer des aide-mémoires professionnels pour aider les prestataires à instruire le bénéficiaire du test et à répondre aux questions posées fréquemment sur l'utilité et le déroulement du test TCT ou IGRA.
- Élaborer des outils pour l'enregistrement et la notification systématiques des résultats des tests et pour les associer aux soins et au traitement (comme par exemple l'application « *WHO Prevent TB* » pour téléphones portables (39)).
- Renforcer les dispositifs en vue de l'encadrement bienveillant et du suivi d'une mise en œuvre efficace.

TCT

- S'assurer de la disponibilité et de la fourniture de tuberculine dans la chaîne du froid ainsi que des seringues, des aiguilles et des consommables.
- Former le personnel aux injections intradermiques, à la lecture et à l'interprétation des résultats et assurer en continu le renforcement des moyens d'action et un encadrement bienveillant en vue de maintenir le niveau des compétences.
- Élaborer des dispositifs pour garantir le bon déroulement des tests, assurer un mentorat et un encadrement ainsi que des tests de fiabilité réguliers et normalisés pour l'assurance de la qualité.
- Élaborer et fournir des aide-mémoires professionnels aux agents de soins de santé qui leur montrent la bonne technique d'administration du TCT et la mesure de l'induration.

- Mettre des dispositifs en place pour demander aux personnes qui ont été soumises à un test de revenir pour la lecture des résultats dans les 48 à 72 heures qui suivent l'injection de la tuberculine ou se rendre au domicile de la personne pour constater les résultats sur place.
- Apporter une aide financière aux personnes qui doivent se déplacer pour les tests ou aux agents de soins de santé qui administrent les tests et lisent les résultats.
- Élaborer et fournir des formulaires de demande de TCT et actualiser le système d'information pour la gestion sanitaire pour l'établissement de la documentation et la notification des résultats des TCT.

IGRA²

- Développer la capacité du réseau de laboratoires à réaliser des tests IGRA (phlébotomie, traitement des échantillons de sang, incubation et lecture du titrage immuno-enzymatique (ELISA)). Les programmes nationaux pourraient tirer parti d'une collaboration avec d'autres laboratoires non spécialisés dans la tuberculose mais ayant la capacité de réaliser des prélèvements sanguins et des tests ELISA ou encore avec des institutions et des laboratoires privés au moyen de protocoles d'accord ou de bons gratuits remis aux personnes nécessitant un test.
- Assurer la disponibilité de techniciens qualifiés dans les laboratoires réalisant des tests IGRA.
- Mettre des dispositifs en place pour assurer le transport rapide des échantillons de sang entre les centres périphériques et les laboratoires réalisant les tests IGRA (dans un délai compris entre 8 et 30 heures pour prévoir le temps d'incubation selon le type de test IGRA).
- Assurer le bon fonctionnement du matériel de laboratoire et mettre un dispositif en place pour assurer l'entretien régulier des équipements et optimiser ainsi le fonctionnement du laboratoire.
- Assurer la fourniture des réactifs nécessaires et de tubes pour les tests IGRA, conçus pour être utilisés à différentes altitudes (par exemple Johannesburg, en Afrique du Sud, située à près de 1700 m au-dessus du niveau de la mer a besoin de réactifs et de tubes différents de ceux nécessaires dans un lieu situé plus près du niveau de la mer).³
- Assurer la fourniture de formulaires actualisés de demande de laboratoire, de registres et mettre à jour les systèmes d'information des laboratoires en vue de préparer la documentation et les rapports sur les résultats des tests IGRA.

Réflexions sur un financement supplémentaire pour la mise en œuvre des programmes de dépistage

- Coût par test et nombre estimé d'habitants identifiés pour être soumis à un dépistage.
- Aide au déplacement aux personnes envisagées pour bénéficier d'un TPT et au personnel soignant pour se rendre sur les lieux de réalisation des tests TCT et IGRA et de lecture des résultats du TCT.
- Mesures d'incitation pour les agents de santé ou les techniciens de laboratoire.
- Maintien de la chaîne du froid pour la tuberculine.
- Formation, renforcement des capacités et encadrement continu bienveillant.
- Maintien des services de laboratoire pour les tests IGRA et la collecte et le transport des échantillons.
- Recrutement de techniciens de laboratoire ou de services de laboratoire si nécessaire, y compris auprès du secteur privé.
- Renforcement de la gestion de la chaîne du froid pour garantir l'approvisionnement ininterrompu en tuberculine ou en tubes et réactifs pour les prélèvements de sang dans les tests IGRA.
- Moyens, de préférence électroniques, pour la saisie régulière des données.

Voir aussi l'**Annexe 3**.

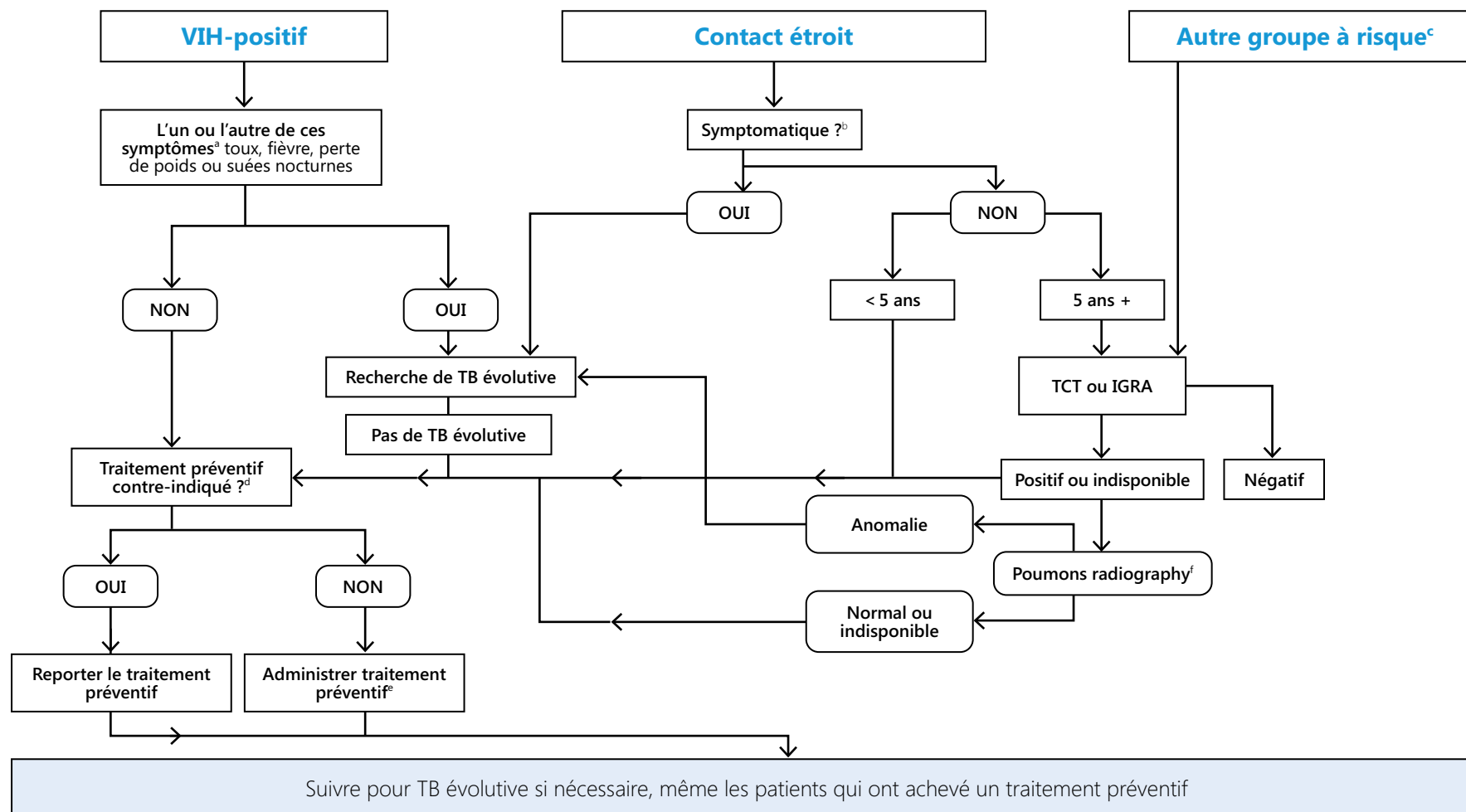
² L'un des tests IGRA évalué et adopté par l'OMS était le QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-GIT). Les fabricants de ce test prévoient de l'abandonner progressivement et de le remplacer par le QuantiFERON-TB Gold Plus, 4-Tube test.

³ http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/English_QFT_ELISA_R04_082016.pdf, consulté le 12 mars 2020.

Tableau 4.1 : Caractéristiques respectives des tests TCT et IGRA (43)

	TCT	IGRA
Impératifs pour ce test	<ul style="list-style-type: none"> • Pour être valide, un TCT doit impérativement être injecté avec précision par voie intradermique à raison de 0,1 ml de tuberculine-DPP dans la face antérieure de l'avant-bras. • Un DPP exige une chaîne du froid. • Un personnel qualifié est exigé pour réaliser l'injection et mesurer le diamètre de l'induration sur la peau. • Nécessité d'une lecture dans les 48 à 72 heures. 	<ul style="list-style-type: none"> • IGRA est un test sanguin in vitro qui permet de mesurer la production d'interférons gamma dans le sang au moyen du test ELISA. • Nécessite des échantillons de sang frais à mélanger à des antigènes et des contrôles, pour être traités dans les 8 à 30 heures qui suivent le prélèvement, période pendant laquelle les leucocytes restent viables. • Nécessite un moyen efficace de transport des échantillons. • Nécessite des tubes différents pour le prélèvement du sang, selon l'altitude du lieu.
Imprecisions possibles	<ul style="list-style-type: none"> • Un TCT faux-positif peut être dû à la présence de mycobactéries non tuberculeuses ou à un antécédent de vaccination par le BCG (bacille de Calmette-Guérin). • Possibilités d'imprécisions et de biais dans la mesure de l'induration au point d'injection. • Faux négatifs dans des cas de déficit immunitaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • Retard dans le transport des échantillons sanguins. • Erreurs dans le traitement des échantillons sanguins. • Interprétation erronée du test. • Résultats faux-négatifs probables dans des cas de déficit immunitaire, de mémoire immunitaire effacée, de variabilité technique opérationnelle et chez les enfants de moins de deux ans.
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Peut être réalisé sur place. • Nécessité de beaucoup moins de ressources comparé au test IGRA. • Aucune intervention de laboratoire requise. • Les praticiens dans des pays manquant de ressources connaissent bien ce type de test. 	<ul style="list-style-type: none"> • Une seule visite nécessaire pour réaliser le test ; cependant, il est possible que les résultats du test soient partagés avec la personne lors d'une seconde visite lorsque, comme pour le TCT, il faut prendre des décisions sur la prise en charge clinique. • Résultats possibles dans les 24 h. • Pas besoin de rappel. • Pas de résultat faux-positif dû à un antécédent de BCG.

	TCT	IGRA
Difficultés	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessité d'une formation à l'injection intradermique, à la lecture et à l'interprétation du résultat. • Nécessité d'une seconde visite (par la personne ou par l'agent de santé) pour la lecture du résultat. • Pénuries récurrentes dans le monde et ruptures de stocks de DPP dont la qualité est garantie. • Nécessité impérative de la chaîne du froid. • Répéter le test (test en deux étapes) pour les personnes dont l'immunité peut avoir diminué. 	<ul style="list-style-type: none"> • Test plus coûteux. • Nécessité d'une phlébotomie • Nécessité d'un équipement de laboratoire de pointe et d'un personnel de laboratoire hautement qualifié pour réaliser le test et interpréter les résultats. • Possibilité de retard dans le transport des échantillons dû à l'éloignement du laboratoire assurant le test IGRA. • Traitement et résultat prennent au moins une journée (souvent plus longtemps) ce qui peut obliger la personne à revenir pour obtenir ses résultats. • Si les modes opératoires normalisés du laboratoire imposent de regrouper les tests par lots pour réduire les coûts, cela peut entraîner des retards dans la transmission des résultats qui peut alors prendre plus d'une semaine.
Test préconisé	<ul style="list-style-type: none"> • Enfants de moins de deux ans • Contextes où les infrastructures de laboratoires sont insuffisantes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Personnes ayant reçu le BCG (soit comme vaccin ou comme traitement anticancéreux), bien que cela s'applique moins aux adultes qui ont reçu le BCG quand ils étaient nourrissons mais dont l'effet s'est estompé. • Groupes dont il est peu probable qu'ils reviennent ou qui ne peuvent pas revenir pour la lecture du résultat, comme les sans-abri et les consommateurs de drogues ou pour d'autres raisons comme la longue distance, la sécurité du travail ou d'autres engagements urgents.

Figure 4.1 : Algorithme pour le dépistage et le traitement préventif de la tuberculose

a. Si < 10 ans, quiconque présente une toux persistante ou de la fièvre ou a été en contact avec un patient tuberculeux ou a signalé une perte de poids ou dont la perte de poids est confirmée supérieure à 5 % depuis la dernière visite ou présente une courbe de croissance aplatie ou un rapport poids/âge inférieur à un score Z de -2. Les nourrissons asymptomatiques de moins de 1 an infectés par le VIH sont uniquement traités pour une ITL s'ils ont été des contacts domestiques d'une personne tuberculeuse. Les tests TCT ou IGRA peuvent identifier les personnes vivant avec le VIH qui bénéficieront le plus d'un traitement préventif. Une radiographie pulmonaire peut être réalisée pour les personnes vivant avec le VIH et traitées par TARV avant qu'elles ne commencent un traitement pour une ITL.

b. Quiconque présente une toux, de la fièvre ou des sueées nocturnes ou de l'hémoptysie ou une perte de poids ou une douleur thoracique ou un essoufflement ou ressent de la fatigue. Les enfants de moins de 5 ans ne doivent pas être anorexiques, présenter un retard de développement, avoir une mauvaise alimentation, une baisse d'activité ou de l'envie de jouer pour être considérés asymptomatiques.

c. Notamment la silicose, les dialyses, le traitement par anti-TNF, la préparation à une greffe d'organe ou d'autres risques mentionnés dans les directives nationales. Pour les personnes entrant dans cette catégorie et présentant des signes cliniques évocateurs d'une tuberculose, cette éventualité doit aussi avoir été écartée.

d. Notamment une hépatite aiguë ou chronique ; une neuropathie périphérique (en cas d'utilisation d'isoniazide) ; une consommation régulière et nocive d'alcool. Une grossesse ou un antécédent de tuberculose ne constitue pas une contre-indication.

e. Protocole thérapeutique choisi sur des considérations d'âge, de souche (pharmacosensible ou autre), de risque de toxicité, de disponibilité et de préférences.

f. Une radiographie pulmonaire peut avoir été réalisée auparavant ou dans le cadre d'une détection intensifiée des cas.

Des protocoles de traitement préventif plus courts, plus sûrs et abordables sont désormais également recommandés. Les pouvoirs publics et les donateurs devraient soutenir un accès constant à ces nouveaux protocoles.

Il est temps d'investir dans des protocoles de traitement préventif de la tuberculose plus courts pour les adultes et les enfants



Chapitre 5. Traitement préventif de la tuberculose

Point de décision sur le choix d'un traitement préventif de la tuberculose

Lequel parmi les protocoles de TPT recommandés par l'OMS doit être utilisé pour différentes personnes dans le pays ?

Recommandation et disponibilité d'un TPT

Un TPT se divise en deux grandes catégories : (i) une monothérapie à l'isoniazide pendant six ou neuf mois ou (ii) un traitement préventif plus court à base de rifamycine, en supposant que la souche infectieuse SOIT sensible à ces médicaments. Le traitement préventif à l'isoniazide (TPI) pendant six mois est le protocole le plus largement utilisé dans le contexte des programmes et est devenu un standard pour le TPT chez les adultes et les enfants VIH-positifs ou VIH-négatifs, et dans les pays à forte ou faible incidence de la tuberculose. Plusieurs examens systématiques ont démontré de façon cohérente l'efficacité du TPI pour prévenir la tuberculose-maladie chez les personnes infectées par *M. tuberculosis*. Un examen systématique d'essais contrôlés randomisés réalisés en 2009 auprès de personnes vivant avec le VIH a montré que le TPI réduisait le risque global de tuberculose de 33 % (risque relatif [RR] = 0,67 ; IC de 95 % = [0,51 ; 0,87]) et l'efficacité de la prévention atteignait 64 % chez les personnes ayant donné un résultat positif au TCT (RR = 0,36 ; IC de 95 % [0,22 ; 0,61]) (44). Cet examen a permis aussi de démontrer que l'efficacité du protocole de six mois n'était pas si différente de l'efficacité d'une monothérapie quotidienne à l'isoniazide pendant 12 mois (RR = 0,58 ; IC de 95 % [0,3 ; 1,12]). Un examen systématique récent d'essais contrôlés randomisés a fait apparaître également une réduction beaucoup plus importante de l'incidence des cas de tuberculose chez les participants qui ont reçu un protocole de six mois que chez ceux qui ont reçu un placebo (odds ratio = 0,65 ; IC de 95 % [0,50 ; 0,83]) (45).

Des résultats d'essais cliniques obtenus au cours de ces 20 dernières années montrent une efficacité de la prévention équivalente avec un protocole de TPT plus court à base de rifamycine, chez les sujets VIH-positifs ou VIH-négatifs, en monothérapie ou en association avec l'isoniazide (45–48). Ces protocoles présentent clairement plusieurs avantages : une meilleure observance due à la durée plus courte du traitement et moins de manifestations indésirables. L'application de protocoles plus courts à base de rifamycine s'accompagne d'un meilleur taux d'achèvement du traitement d'au-moins 20 % (82 % contre 61 %) (74). Récemment, l'OMS a évalué et recommandé plusieurs protocoles de plus courte durée à base de rifamycine comme variantes du traitement de six mois à l'isoniazide.

Recommandation de l'OMS :

17. Les options suivantes sont recommandées pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITL) indépendamment du statut sérologique pour le VIH : 6 ou 9 mois de prise quotidienne d'isoniazide ou un protocole de 3 mois de prise hebdomadaire de rifapentine associée à l'isoniazide ou encore un protocole de 3 mois de prise quotidienne d'isoniazide associée à la rifampicine. Un protocole de 1 mois de prise quotidienne de rifapentine associée à l'isoniazide ou de 4 mois de prise quotidienne de rifampicine seule peuvent aussi être proposés en option.

Les experts externes réunis par l'OMS en tant que membres du groupe d'élaboration des lignes directrices pour conseiller sur les politiques thérapeutiques ont évalué les données probantes disponibles sur les différentes options de TPT en examinant également les valeurs et les préférences des bénéficiaires et d'importants points considérés comme l'acceptabilité du protocole, la faisabilité, les implications des ressources et l'impact probable sur l'équité en santé. En s'appuyant sur ces éléments, ces experts ont recommandé plusieurs protocoles dont les bienfaits sont susceptibles de compenser les effets indésirables potentiels comme une tuberculose-maladie ou la toxicité d'un médicament (voir la recommandation 17 dans l'encadré plus haut). En choisissant un protocole, le soignant et la personne recevant le traitement doivent prendre en compte les circonstances dans lesquelles un TPT sera administré pour augmenter les chances d'aller au bout de ce traitement. Ce choix peut aussi dépendre de la disponibilité des ressources, des associations à doses fixes, des formulations adaptées aux enfants, des médications concomitantes (comme les médicaments antirétroviraux (ARV), les thérapies de substitution des opiacés, la contraception orale) ainsi que l'acceptabilité du protocole pour les bénéficiaires dans le contexte du pays.

Les lignes directrices 2020 rendent plus facilement applicables un certain nombre de recommandations précédentes sur le dépistage de l'infection tuberculeuse et les options aux protocoles thérapeutiques pour le TPT, quelle que soit la charge de la tuberculose dans le pays, à condition : que le pays ou le site de traitement ait la capacité d'écarter de façon fiable une éventualité de tuberculose-maladie avant de commencer le TPT, que les ressources soient disponibles pour mettre le TPT en œuvre comme il se doit et que des mesures soient prises pour limiter les risques d'infection tuberculeuse et de réinfection. Dans ce contexte, l'accent est mis sur l'importance d'une mobilisation pertinente des ressources et du renforcement des systèmes de santé.

Les recommandations sur le traitement préventif à l'isoniazide et sur d'autres protocoles optionnels figuraient déjà dans les lignes directrices publiées antérieurement par l'OMS (40, 49, 50). Dans la mise à jour 2020 de ces lignes directrices, deux nouveaux protocoles ont été ajoutés, applicables dans tous les contextes (mais sous réserve de certaines conditions) : (i) prise quotidienne de rifapentine en association avec l'isoniazide pendant un mois (1HP) et (ii) prise quotidienne de rifampicine en monothérapie pendant quatre mois (4R). De plus, au lieu des trois à quatre mois fixés auparavant, l'OMS recommande maintenant une durée de trois mois pour la prise quotidienne d'isoniazide en association avec la rifampicine (3HR) et une durée de quatre mois pour la prise quotidienne de rifampicine en monothérapie (4R) cela pour tenir compte de la durée habituelle de ces protocoles appliqués actuellement. En outre, trois recommandations précédentes sur le choix des protocoles 6H, 3HR chez les moins de 15 ans et 3HP dans les régions à forte prévalence de la tuberculose, qui figuraient séparément dans les lignes directrices précédentes sont désormais présentées comme une variante équivalente du TPT. En conséquence, dans la version révisée des recommandations, toutes les options pour le TPT sont applicables dans tous les contextes.

Point important : La révision 2020 des lignes directrices de l'OMS sur le TPT propose les protocoles 9H, 6H, 4R, 3HP, 3HR et 1HP comme variantes optionnelles pouvant être utilisées dans toutes les régions supportant une lourde charge de la tuberculose et pour toutes les populations cibles, notamment les personnes vivant avec le VIH. Le choix dépendra de la disponibilité des formulations appropriées et des réflexions sur l'âge, la sécurité, les interactions médicamenteuses et l'observance du traitement.

Le Tableau 5.1 plus bas résume toutes les options actuellement disponibles pour le TPT qui seront introduites et déployées plus largement par les programmes. Les programmes nationaux doivent évaluer différents facteurs, notamment le contexte du pays, les ressources et la capacité du système de santé. Par ailleurs, compte tenu de la disponibilité actuelle d'options plus sûres et de plus courte durée, il est probable que les mesures prises pour introduire et déployer plus largement des TPT plus courts permettront d'étendre la couverture, d'améliorer l'observance et d'assurer le bon achèvement du TPT.

Prise une fois par jour d'isoniazide pendant six ou neuf mois : c'est depuis longtemps le protocole le plus souvent adopté dans le monde. Toutefois, on peut s'attendre à ce que l'isoniazide soit progressivement remplacée par des protocoles à base de rifamycine qui deviennent plus abordables et faisables, et un plus grand nombre d'études sur leur efficacité et leur innocuité dans différentes populations en démontreront probablement les résultats dans les années à venir. Il est probable que les protocoles 6H ou 9H resteront une option préconisée pour le TPT, en particulier dans des contextes où les protocoles à base de rifamycine ne pourront pas être appliqués. Dans ces situations, les programmes nationaux pourront envisager d'utiliser en cachets une triple association isoniazide-cotrimoxazole-vitamine B6 pour les personnes vivant avec le VIH et disponible à bas prix grâce au Service pharmaceutique mondial du Partenariat Halte à la tuberculose au lieu d'une monothérapie à l'isoniazide (57). L'isoniazide est le protocole préconisé pour les enfants séropositifs pour le VIH qui prennent des inhibiteurs de la protéase (lopinavir-ritonavir) ou de la névirapine ou des inhibiteurs de l'intégrase (dolutégravir) en raison de possibles interactions médicamenteuses. Une monothérapie à l'isoniazide doit aussi avoir une action protectrice sur les sujets contacts de patients tuberculeux dont la maladie a été confirmée en laboratoire être sensible à l'isoniazide et résistante à la rifampicine (tuberculose monorésistante à la rifampicine).

Prise une fois par semaine d'isoniazide en association avec la rifapentine pendant trois mois ou prise une fois par jour d'isoniazide en association avec la rifapentine pendant un mois : les programmes nationaux peuvent envisager l'un ou l'autre de ces deux protocoles optionnels contenant de la rifapentine. Il est apparu que ces deux protocoles avaient la même efficacité que le traitement préventif à l'isoniazide mais on ne dispose actuellement d'aucune donnée probante sur leur efficacité obtenue par comparaison directe entre les protocoles 1HP et 3HP (52–54). Faute de données sur le bon dosage du protocole 1HP pour les enfants de 12 ans ou plus jeunes, l'OMS recommande actuellement le protocole 1HP pour les sujets de 13 ans et plus (ce qui était l'âge limite fixé pour la population couverte par l'étude dans le seul essai contrôlé randomisé du protocole dont les résultats ont été publiés à ce jour (54)). En outre, des comprimés de 150 mg de rifapentine sont désormais disponibles à bas prix grâce au Service pharmaceutique mondial du Partenariat Halte à la tuberculose et du Dispositif d'achats groupés du Fonds mondial (55). Une association en doses fixes de 300 mg de rifapentine / 300 mg d'isoniazide en comprimés devrait normalement être disponible en 2020, ce qui permettra de réduire considérablement la lourdeur de la prise de comprimés pour les personnes sous protocole 3HP. Le protocole 1HP peut être choisi lorsqu'une durée plus courte est préconisée et en dépit du fait que le nombre total de doses passe alors de 12 avec le 3HP à 28 (comme par exemple pour les personnes incarcérées pour une courte durée, les patients attendant de commencer un traitement anti-TNF ou se préparant à une greffe). Pour les plus jeunes enfants qui ne peuvent pas avaler les comprimés, aucune formulation de rifapentine adaptée aux enfants (c'est-à-dire en comprimés dispersibles) n'est disponible actuellement.

Prise une fois par jour de rifampicine pendant quatre mois : Depuis longtemps, la rifampicine est utilisée comme antituberculeux et les systèmes d'achat nationaux ont une bonne habitude de son acquisition mais le plus souvent en association à doses fixes avec d'autres antituberculeux sous forme de comprimés. La rifampicine a un excellent profil d'innocuité comparée à l'isoniazide et elle coûte moins cher que la rifapentine. Ce protocole est utile lorsqu'il est administré aux sujets contacts de personnes atteintes d'une tuberculose-maladie dont la résistance à l'isoniazide et la sensibilité à la rifampicine sont confirmées. Cependant, le protocole 4R soulève plusieurs difficultés dont la principale est peut-être de devoir combattre l'idée que la rifampicine doit être réservée en traitement antituberculeux de première intention et, point préoccupant, que son utilisation dans un TPT puisse intensifier une pharmacorésistance dans la communauté ou favoriser le mauvais usage du médicament administré en monothérapie contre la tuberculose-maladie. Mais il n'existe à ce jour aucune donnée démontrant l'augmentation significative des niveaux de résistance à la rifampicine due à l'extension des services de TPT. D'autres difficultés ne doivent pas être ignorées : le risque d'interactions médicamenteuses avec des TARV (se reporter au **chapitre 6** sur les interactions médicamenteuses), le fait que les formulations adaptées aux enfants ne soient pas disponibles actuellement et que la fourniture de formulations en monodose puisse se trouver limitée par la grande disponibilité des associations à doses fixes des traitements antituberculeux de première intention.

Prise une fois par jour d'isoniazide en association avec la rifampicine pendant trois mois :

Les nourrissons et les jeunes enfants (moins de cinq ans) sont particulièrement vulnérables face au risque accru d'évolution vers la tuberculose-maladie et de développement de formes graves de la tuberculose (comme la méningite tuberculeuse et la tuberculose disséminée). De plus, il est difficile de confirmer une tuberculose-maladie compte tenu de la nature paucibacillaire de la maladie (3,56). C'est pourquoi il est important, d'un point de vue stratégique, de prévenir une tuberculose pédiatrique en administrant un traitement préventif. Comme traitement préventif pour l'enfant, le protocole 3HR est une option adaptée à l'enfant et mieux tolérée, comparé à l'isoniazide, puisque des formulations à doses fixes dispersibles sont désormais disponibles pour le jeune enfant. Faute de données sur le dosage de la rifapentine pour les plus jeunes enfants, à court terme, les programmes nationaux pourraient envisager (57) le déploiement à plus grande échelle du protocole 3HR pour prévenir la tuberculose pédiatrique, quelle que soit la tranche d'âge à laquelle l'enfant appartient. Les enfants pesant moins de 25 kg (y compris les moins de deux ans) peuvent recevoir la même formulation rifampicine/isoniazide (R/H) utilisée dans la phase de continuation (R/H, 75/50 mg), tandis que les enfants pesant plus de 25 kg peuvent recevoir soit le protocole 3HP s'il est lancé pour adultes soit le protocole 3HR utilisant l'association R/H à doses fixes pour adultes. L'association R/H à doses fixes adaptée à l'enfant a de surcroît l'avantage d'être déjà incluse dans la chaîne d'approvisionnement nationale pour le traitement de l'enfant de moins de 25 kg.

Les enfants recevant des inhibiteurs de la protéase et de l'intégrase (comme l'association lopinavir/ritonavir, le dolutégravir ou un TARV contenant de la névirapine), pourraient suivre pendant six mois un traitement à l'isoniazide. Cependant, compte tenu de probables interactions médicamenteuses, il convient de se montrer vigilant et de surveiller tout signe d'hépatite induite par la prise d'isoniazide (voir au **Chapitre 6** les interactions médicamenteuses). Toutefois, en utilisant le protocole 3HR chez les adultes, on peut s'attendre à ce que le risque d'hépatotoxicité soit aussi élevé qu'avec le traitement 6H/9H ; par conséquent, l'option 3HP peut être préférable.

À moyen ou long terme, le protocole 3HP (ou 1HP) peut devenir le protocole préconisé pour tous les âges sous réserve que l'on obtienne des données probantes sur la posologie adaptée aux enfants de moins de deux ans, sur son innocuité et sur sa faculté à être bien toléré, et que des formulations à doses fixes en comprimés dispersibles de HP deviennent disponibles. Il est probable qu'à long terme, la durée plus courte du protocole 3HP et le meilleur taux d'achèvement de ces traitements lui conféreront un meilleur rapport coût-efficacité. Entretemps, le protocole 3HR peut être utilisé pour les jeunes enfants.

Point important : Le protocole 3HR doit être une option préconisée pour le TPT pour enfants puisque des associations à doses fixes adaptées aux enfants sous forme de comprimés dispersibles sont disponibles et sont déjà utilisées comme traitements antituberculeux. Le protocole 3HP ou 1HP pourra devenir l'option préférée lorsque les données sur la posologie seront disponibles pour toutes les tranches d'âge et lorsque des formulations à doses fixes pour adultes et adaptées aux enfants seront disponibles, puisqu'une seule prise par semaine pendant seulement un mois présente un avantage certain.

Tableau 5.1 : Options disponibles du traitement préventif (58)⁴

	6H	3HP	3HR	4R	1HP	H + B6 + CPT (Q-TIB)
Médicaments	Isoniazide	Isoniazide + rifapentine	Isoniazide + rifampicine	Rifampicine	Isoniazide + rifapentine	Isoniazide + pyridoxine + cotrimoxazole (pour ceux vivant avec le VIH seulement)
Durée (en mois)	6	3	3	4	1	6
Fréquence	1 fois par jour	1 fois par semaine	1 fois par jour	1 fois par jour	1 fois par jour	1 fois par jour
Doses	182	12	84	120	28	182
Nombre total de comprimés par dose (formulations moyennes pour adultes)^a	1 (182)	9 en monothérapie (108) 3 en association à doses fixes (36)	3 (252)	2 (240)	5 (140)	1 (182)
Coût d'un traitement complet (sauf spécification contraire)⁵ (51)	3,50 USD	Rifapentine 17 USD pour monothérapies 15 USD en associations à doses fixes Isoniazide 1 à 2 USD 3HP en associations à doses fixes 15 USD (devrait être disponible mi-2020)	10,60 USD (pour enfant de 12 à 15 kg)	24 USD	Rifapentine et isoniazide 27 USD en monothérapies 26 USD en associations à doses fixes + rifapentine seul	12 USD

⁴ Voir le texte et le Tableau 5.2 pour des options de TPT dans les cas de tuberculose à bacilles multirésistants (Tuberculose MR).

⁵ Prix obtenus à partir des prix de référence du STBP/GDF et des catalogues du Fonds mondial– Stichting I+solutions, les fournisseurs du Fonds mondial dont la qualité est assurée, la IDA Foundation et le Partenariat pour la gestion de la chaîne d'approvisionnement. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/20191015%20GDF%20TB%20Medicines%20Budgeting%20Prices.pdf>).

	6H	3HP	3HR	4R	1HP	H + B6 + CPT (Q-TIB)
Enfants	Tous âges ; formulation adaptée à l'enfant disponible (comprimés dispersibles) ; préconisée pour enfants VIH+ sous LPV-RTV, NVP ou DTG	≥ 2 ans ; pas de formulation adaptée à l'enfant disponible	Tous âges ; formulation adaptée à l'enfant disponible (comprimés dispersibles) ; recommandée jusqu'à 25 kg	Tous âges ; pas de formulation adaptée à l'enfant disponible, pas de formulation disponible pour nourrissons pesant moins de 8 kg	> 12 ans ; pas de dosage de rifapentine disponible jusqu'à l'âge de 13 ans	Tous âges ; nécessité de casser un comprimé sécable pour adultes ; plus faible dose de comprimé adaptée à l'enfant pas disponible)
Femmes enceintes	Utilisation sans risque ^c	Inconnu ⁶	Utilisation sans risque ^{c,d}	Peut être sans risque, mais pas de données disponibles sur l'innocuité ou l'efficacité, en particulier dans ce groupe de population ^d	Inconnu	Utilisation sans risque ; option préférée chez les personnes vivant avec le VIH ^c
Interactions avec un TARV^b	Aucune restriction	Contre-indiqués : Tous les IP, NVP/ INNTI, TAF Utilisation : TDF, EFV (600 mg), DTG, ^e RAL ^e	Contre-indiqués : Tous les IP, NVP/ la plupart des INNTI Utiliser avec précaution : TAF Ajuster la dose : DTG, RAL Utilisation : TDF, EFV (600 mg)	Contre-indiqués : Tous les IP, NVP/ la plupart des INNTI, TAF Ajuster la dose : DTG, RAL Utilisation : TDF, EFV (600 mg)	Contre-indiqués : Tous les IP, NVP/ la plupart des INNTI, TAF Utilisation : TDF, EFV (600 mg), DTG, ^e RAL ^e	Aucune restriction
Toxicité	Hépatotoxicité (plus forte), neuropathie périphérique, éruption, problèmes gastro-intestinaux	Syndrome de type grippal, réactions d'hypersensibilité, problèmes gastro-intestinaux, coloration orangée des liquides biologiques, éruption, hépatotoxicité (moindre)	Réactions d'hypersensibilité, hépatotoxicité (moindre), éruption, problèmes gastro-intestinaux, hypoprothrombinémie, coloration orangée des liquides biologiques	Éruption, problèmes gastro-intestinaux, hépatotoxicité (moindre), hypoprothrombinémie, coloration orangée des liquides biologiques	Hépatotoxicité (plus forte), réactions d'hypersensibilité, éruption, problèmes gastro-intestinaux, coloration orangée des liquides biologiques	Hépatotoxicité, éruption, problèmes gastro-intestinaux

⁶ Données issues de l'essai clinique NCT02651259, Évaluation de la pharmacocinétique, de la tolérance et de l'innocuité d'un traitement par association de rifapentine + isoniazide pris une fois par semaine chez les femmes enceintes ou en postpartum infectées par le VIH-1 et non infectées par le VIH-1 présentant une infection tuberculeuse latente, résultats qui doivent être présentés à la Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, en 2020.

	6H	3HP	3HR	4R	1HP	H + B6 + CPT (Q-TIB)
Absorption	Mieux absorbé dans un estomac vide ; jusqu'à 50 % de baisse dans le pic de concentration après un repas gras	La biodisponibilité de la rifapentine par voie orale est de 70 % (pas dans l'association HP) ; le pic de concentration augmente si administré pendant un repas	L'absorption de la rifampicine est rapide mais peut être retardée ou diminuée par des repas très gras		Pareil qu'avec 3HP	Pareil qu'avec 6H

N. B. : B6 = pyridoxine, CPT = cotrimoxazole, DTG = dolutégravir, EFV = éfavirenz, H = isoniazide, LPV-RTV = lopinavir-ritonavir, INNTI = inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, NVP = névirapine, P = rifapentine, IP = inhibiteurs de la protéase, R = rifampicine, RAL = raltégravir, TAF = ténofovir alafénamide, TDF = ténofovir disoproxil fumarate

^a Formulations moyennes disponibles pour adultes : H-300 mg, R-300 mg/150 mg, P-150 mg.

^b Pour les femmes vivant avec le VIH (et celles VIH-négatives) recevant un TPT à base de rifamycine et des contraceptifs oraux, envisager des méthodes de contraception supplémentaire pour prévenir une grossesse.

^c Un essai randomisé a montré un risque accru de naissance difficile pour les mères ayant pris de l'isoniazide pendant la grossesse ; cependant, plusieurs autres études ont montré les effets bénéfiques du traitement préventif à l'isoniazide (TPI) ; il convient donc d'être prudents.

^d Des saignements attribués à une hypoprothrombinémie ont été signalés chez des nourrissons et des mères qui ont pris de la rifampicine vers la fin de la grossesse. La vitamine K est recommandée tant pour la mère que pour le nouveau-né dans la période du postpartum si un traitement à la rifampicine est pris dans les dernières semaines de la grossesse (FDA).

^e Indique qu'une interaction médicamenteuse a été étudiée chez l'adulte mais pas chez l'enfant ; s'applique aux adultes prenant du DTG ou du RAL seulement.

Point important : De multiples options du TPT sont désormais recommandées. Les programmes nationaux doivent progressivement passer à un protocole plus court à base de rifamycine compte tenu de son meilleur profil d'innocuité et des meilleures chances d'achèvement du TPT.

Dosages recommandés des constituants du TPT

L'équipe de l'OMS chargée de la pharmacocinétique et la pharmacodynamique a analysé les données factuelles disponibles issues d'essais cliniques sur la rifapentine et a suggéré une dose simplifiée pour différentes tranches de poids pour les protocoles 3HP et 1HP comme résumé dans le Tableau 5.2 (mise à jour 2020 des lignes directrices). Le Tableau 5.2 présente les dosages types pour les protocoles de TPT recommandés par âge et par poids corporel.

Tableau 5.2 : Dosages recommandés des constituants du TPT

Protocole	Dose par âge et par tranche de poids					
Prise quotidienne d'isoniazide en monothérapie pendant 6 ou 9 mois (6H, 9H) ^a	Âge : 10 ans et plus : 5 mg/kg/jour Âge : moins de 10 ans : 10 mg/kg/jour (plage, 7 à 15 mg)					
Prise quotidienne de rifampicine pendant quatre mois (4R)	Âge : 10 ans et plus : 10 mg/kg/jour Âge : moins de 10 ans : 15 mg/kg/jour (plage, 10 à 20 mg)					
Prise quotidienne de rifampicine en association avec l'isoniazide pendant trois mois (3HR)	Isoniazide : Âge : 10 ans et plus : 5 mg/kg/jour Âge : moins de 10 ans : 10 mg/kg/jour (plage, 7 à 15 mg) Rifampicine : Âge : 10 ans et plus : 10 mg/kg/ jour Âge : moins de 10 ans : 15 mg/kg/ jour (plage, 10–20 mg)					
	Tranche de poids	4–7 kg	8–11 kg	12–15 kg	16–24 kg	> 25 kg
	RH 75/50 mg (FDC)	1	2	3	4	Utiliser des formulations pour adultes

Protocole	Dose par âge et par tranche de poids					
Prise hebdomadaire de rifapentine en association avec une haute dose d'isoniazide pendant trois mois (12 doses) (3HP)	Âge : 2 à 14 ans^d					
	<i>Formulation du médicament</i>	10–15 kg	16–23 kg	24–30 kg	31–34 kg	> 34 kg
	Isoniazide 100 mg ^b	3	5	6	7	7
	Rifapentine 150 mg	2	3	4	5	5
	Isoniazide + rifapentine à doses fixes (150 mg/150 mg) ^c	2	3	4	5	5
	Âge : plus de 14 ans^d					
	<i>Formulation du médicament</i>	30–35 kg	36–45 kg	46–55 kg	56–70 kg	> 70 kg
	Isoniazide 300 mg	3	3	3	3	3
	Rifapentine 150 mg	6	6	6	6	6
	Isoniazide + rifapentine à doses fixes (300 mg/300 mg) ^c	3	3	3	3	3
Prise quotidienne de rifapentine en association avec de l'isoniazide pendant un mois (28 doses) (1HP)	Âge ≥ 13 ans (quelle que soit la tranche de poids) Isoniazide 300 mg/jour Rifapentine 600 mg/jour					
Prise quotidienne de lévofloxacine pendant six mois (traitement préventif de tuberculose MR)	Âge > 14 ans, par poids corporel : < 46 kg, 750 mg/jour ; > 45 kg, 1g/jour Âge < 15 ans ^e (plage approx. 15–20 mg/kg/jour), par poids corporel : 5–9 kg : 150 mg/jour ; 10–15 kg : 200–300mg/ jour ; 16–23 kg : 300–400mg/ jour ; 24–34 kg : 500–750mg/ jour					

^a Les comprimés contenant une triple association d'isoniazide 300 mg + pyridoxine 25 mg + sulfaméthoxazole 800 mg + triméthoprime 160 mg (séable) est le protocole optionnel préféré pour les personnes vivant avec le VIH pour lesquelles on envisage une monothérapie à l'isoniazide (1 comprimé chaque jour pour adultes, un demi comprimé pour enfants de cinq ans et plus et un quart de comprimé pour enfants de moins de cinq ans).

^b Une formulation de 300 mg peut être utilisée pour réduire le grand nombre de comprimés absorbés.

^c Devraient être disponibles dans un futur proche.

^d Le dosage peut différer selon les adultes et les enfants par le chevauchement de tranches de poids.

^e La lévofloxacine de 100 mg en comprimés dispersibles est disponible pour les enfants.

Les protocoles contenant de l'isoniazide et de la rifampicine peuvent être utilisés à tout âge mais on dispose de peu de données de pharmacocinétique pour appuyer le bon dosage et l'innocuité de la rifapentine chez les enfants de moins de deux ans ; c'est pourquoi le protocole 3HP est recommandé uniquement pour les enfants de deux ans et plus. Par ailleurs, les données issues de l'essai sur le protocole 1HP ne concernent que les sujets de 13 ans et plus. La bonne dose *quotidienne* de

rifapentine chez les enfants de moins de 13 ans n'est donc pas encore déterminée et en conséquence, la pertinence du protocole 1HP pour les moins de 13 ans doit être réévaluée lorsque les données de pharmacocinétique et les études sur l'innocuité chez l'enfant seront disponibles.

Disponibilité des formulations appropriées

Rifampicine : compte tenu de l'utilisation largement répandue des associations à doses fixes contenant de la rifampicine pour traiter les cas de tuberculose pharmacosensible, la rifampicine en dose unique est moins couramment utilisée et donc, moins achetée ; c'est pourquoi il est probable qu'elle ne soit disponible qu'en faibles quantités pour les programmes nationaux. De plus, les formulations pédiatriques en comprimés monodose dispersibles de rifampicine ne sont pas disponibles actuellement. Si le protocole 4R est préconisé, la demande de comprimés de rifampicine au détail augmentera et les programmes devront identifier les fournisseurs de rifampicine à doses uniques, fournisseurs dont la qualité doit être assurée. L'utilisation de rifampicine doit aussi être réglementée et limitée au cadre des protocoles de TPT. La rifampicine ne doit pas être détournée pour être utilisée comme antibiotique à large spectre. La fourniture de traitements 4R aux centres périphériques (établissements de soins primaires, programmes de lutte contre le VIH) doit s'accompagner de recommandations transmises point par point sur l'utilisation spécifique de la rifampicine.

Isoniazide + rifampicine à doses fixes : les comprimés dispersibles du protocole 3HR à doses fixes adapté aux enfants sont disponibles et déjà utilisés dans de nombreux pays pour le traitement de la tuberculose-maladie chez l'enfant. Les mêmes formulations peuvent être utilisées pour le TPT. Les associations à doses fixes adaptées aux enfants doivent être préférées aux comprimés monodose pour réduire la lourdeur de la prise de nombreux comprimés. De même, les associations à doses fixes destinées au traitement de la tuberculose-maladie chez l'adulte peuvent être utilisées dans les TPT pour adultes.

Isoniazide + rifapentine (hebdomadaire/quotidien) : La seule formulation contenant la rifapentine actuellement disponible est le comprimé monodose de 150 mg. La prise de plusieurs comprimés monodose dans les protocoles 3HP et 1HP pour adultes est très fastidieuse. La mise au point d'une association à doses fixes du protocole 3HP (avec un rapport de un à un de rifapentine et d'isoniazide) a commencé et le protocole 3HP à doses fixes pour adultes sera probablement disponible en 2020. Cela réduira la lourdeur de ce protocole 3HP pour adultes puisque le nombre de comprimés absorbés passera ainsi de neuf à trois. Un comprimé monodose de 300 mg de rifapentine est aussi en cours de mise au point et sera peut-être disponible en 2020, ce qui réduira aussi à trois le nombre de comprimés absorbés dans le protocole 1HP. De même, des formulations à doses fixes adaptées aux enfants pour le protocole 3HP (150 mg/150 mg) rendront la prise de comprimés pour enfants moins pénible lorsqu'ils seront disponibles. Des recherches complémentaires visant à déterminer la bonne dose de rifapentine et à identifier les interactions médicamenteuses (comme le dolutégravir) chez les enfants de moins de deux ans pour les deux protocoles thérapeutiques 3HP et 1HP faciliteront l'application de ces deux protocoles dans cette tranche d'âge.

Isoniazide + cotrimoxazole + pyridoxine : cette association est disponible à bas prix grâce au Service pharmaceutique mondial du Partenariat Halte à la tuberculose et au dispositif d'achats groupés du Fonds mondial. Les comprimés de cette association peuvent être considérés comme une variante pour les personnes vivant avec le VIH lorsque : des protocoles thérapeutiques plus courts contenant de la rifamycine ne sont pas disponibles, des interactions médicamenteuses surviennent ou lors d'un plus large déploiement progressif. Il existe des comprimés monodose sécables. Par conséquent, si la dose requise correspond à un tiers de la formulation pour adultes, cette association à doses fixes ne pourra pas être utilisée pour les enfants de moins de cinq ans infectés par le VIH.

Rôle et disponibilité de la pyridoxine

Pyridoxine (vitamine B6) : l'un des effets indésirables d'un traitement de longue durée contenant une forte dose d'isoniazide est une neuropathie périphérique qui résulte d'une carence en vitamine B6 (pyridoxine) et se développe pendant une thérapie. Les personnes exposées au risque de neuropathie périphérique, comme celles souffrant de malnutrition ou qui présentent une dépendance chronique à l'alcool ou une insuffisance rénale ou un diabète ou sont infectées par le VIH ou encore les femmes enceintes ou allaitantes, doivent recevoir une supplémentation de vitamine B6 lorsqu'elles prennent un traitement contenant de l'isoniazide. De plus, les femmes enceintes ou en postpartum et les nourrissons nourris exclusivement au sein maternel doivent recevoir de la vitamine B6 en cas de prise d'isoniazide. La dose standard de pyridoxine est de 10 à 25 mg par jour lorsqu'elle est administrée à des fins de prophylaxie pour prévenir une neuropathie chez les patients prenant de l'isoniazide. La neuropathie périphérique se manifeste parfois chez d'autres patients recevant des doses standards d'isoniazide et elle est facilement reconnaissable (engourdissement symétrique et fourmillement dans les extrémités) mais elle est généralement facilement réversible dès l'arrêt de l'isoniazide et l'administration d'une thérapie à haute dose de pyridoxine (100 à 200 mg par jour). Ainsi, une supplémentation systématique de pyridoxine pendant un traitement à l'isoniazide n'est probablement pas nécessaire et son absence ne doit pas faire obstacle au lancement d'un TPT.

In vivo, la pyridoxine se transforme en coenzymes qui jouent un rôle essentiel dans le métabolisme de protéines, de carbohydrates, d'acides gras et de plusieurs autres substances, notamment des amines cérébrales. Apparemment, l'isoniazide inhibe de façon compétitive l'action de la pyridoxine dans ces fonctions métaboliques (59). La survenue d'une neuropathie périphérique est en corrélation étroite avec la dose d'isoniazide administrée. Des études réalisées dans les années 50 (60–62) ont permis de constater que même si un fort pourcentage (plus de 40 %) des personnes recevant une haute dose d'isoniazide (16 à 24 mg/kg/jour) présentent des signes et des symptômes de neuropathie périphérique, seulement 2 % de celles recevant 4 à 6 mg/kg/jour ont développé une neuropathie. Si l'administration d'isoniazide à haute dose peut être pertinente dans le traitement de certaines formes de tuberculose-maladie, dans le TPT, c'est la dose standard d'isoniazide qui est utilisée. Des signes de toxicité apparaissent bien plus tard chez les personnes prenant de plus faibles doses d'isoniazide. Le tout premier symptôme est généralement une paresthésie, suivie de sensations de piqûres et de brûlure dans les pieds et plus tard, dans les mains (engourdissement et fourmillements symétriques). Sans traitement, ces symptômes empirent et provoquent de l'anxiété. Ils sont facilement reconnaissables et régressent généralement dès l'arrêt de l'isoniazide et la mise en place d'une thérapie à la pyridoxine.

La supplémentation systématique de pyridoxine chez des personnes autrement en bonne santé qui reçoivent une dose standard d'isoniazide n'est sans doute pas justifiée ni indispensable (62). Cependant, même de faibles doses d'isoniazide peuvent provoquer une neuropathie chez les patients malnutris (jusqu'à 20 %) (63), et parmi les acétylateurs lents de l'isoniazide⁷ (jusqu'à 20 % avec 4 à 6 mg/kg d'isoniazide). D'autres sujets connus pour être exposés à un risque plus élevé de neuropathie périphérique sont les personnes qui présentent une dépendance chronique à l'alcool, une insuffisance rénale ou un diabète ou sont infectées par le VIH, ou encore les femmes enceintes ou allaitantes. L'administration simultanée de pyridoxine et d'isoniazide assure une protection contre le développement d'une neuropathie périphérique chez ces personnes.

Un régime alimentaire humain satisfaisant contenant chaque jour 1 à 2 mg d'un composé de vitamine B6 peut protéger contre l'hépatotoxicité de l'isoniazide. Les aliments sources de vitamine B6 sont notamment les carottes, les épinards, les pois, les pommes de terre, le lait, le fromage, les œufs, le poisson, la viande et la farine enrichie. Autrement, une petite dose quotidienne de 10 à 25 mg de pyridoxine peut être administrée en même temps que le TPT aux personnes à haut risque.

⁷ L'isoniazide est métabolisée par la N-acétyltransférase 2 (NAT2) et une mutation du génotype de la NAT2 entraîne une persistance de l'isoniazide dans l'organisme et prédispose celui-ci à l'hépatotoxicité. La prévalence des mutations de NAT2 diffère selon les zones géographiques, les acétylateurs lents (connus pour être à risque d'hyper toxicité d'origine médicamenteuse) étant très courants dans certains pays (83 % en Égypte et 67 % aux États-Unis d'Amérique) mais plus rares dans d'autres pays (12 % en Chine).

La pyridoxine peut être donnée dans le cadre des suppléments du complexe vitaminique B, en particulier chez les sujets pouvant présenter aussi une carence en d'autres vitamines. Dans le cas d'une neuropathie périphérique avérée due à l'isoniazide, la pyridoxine doit être donnée à une dose thérapeutique plus forte de 50 à 75 mg par jour, voire jusqu'à 100 à 200 mg par jour (64). Il est important de maintenir la supplémentation en pyridoxine à la bonne dose car des niveaux plus élevés pourraient interférer avec l'activité antibactérienne de l'isoniazide. De plus, selon certaines déclarations, des doses extrêmement élevées de pyridoxine (2000 mg par jour ou plus) ont été à l'origine de toxicité, notamment de neuropathie périphérique (65–67).

Actuellement, la formulation de pyridoxine disponible selon le dispositif d'achats groupés du Fond mondial et figurant dans la liste de produits du Service pharmaceutique mondial consiste en comprimés non enrobés de 50 mg et en comprimés pelliculés de 100 mg (51). Ces deux formulations sont essentiellement destinées à un usage thérapeutique et sont difficiles à casser pour obtenir le dosage recommandé en supplémentation prophylactique. Les programmes nationaux peuvent envisager d'acheter localement de la pyridoxine à dose plus faible (10 à 25 mg) dont la qualité est assurée pour l'administrer à des sujets à haut risque ou, en variante, acheter un complexe vitaminique B. Pour les personnes vivant avec le VIH, l'utilisation d'une association isoniazide-B6-cotrimoxazole en comprimés peut être envisagée. Néanmoins, il est conseillé aussi aux programmes de stocker des doses plus fortes de pyridoxine (disponible selon la liste de produits du Service pharmaceutique mondial) pour le traitement de la neuropathie périphérique.

Message important : Lors du déploiement des services de TPT, le manque de pyridoxine ne doit pas faire obstacle au lancement d'un TPT. Une évaluation clinique du risque de neuropathie doit être entreprise avant de prescrire une supplémentation en pyridoxine.

Introduction et déploiement d'un TPT

Réflexions sur la mise en œuvre d'un TPT par les programmes

- Définir les rôles et responsabilités des cadres d'agents de santé pour la prescription d'un TPT. Médecins, personnel infirmier et agents de santé périphériques dûment formés peuvent évaluer et commencer un TPT une fois écartée avec certitude l'éventualité d'une tuberculose-maladie, suivant un protocole national. Le personnel infirmier et les agents de santé intervenant en première ligne dans des centres périphériques peuvent aussi être formés à la surveillance d'un TPT et décider de le suspendre ou de le modifier (par exemple dans le cas de manifestations indésirables) ou de le relancer (par exemple après une interruption par la personne sous traitement). Dans la plupart des cas, il n'est pas nécessaire de demander l'avis d'un médecin ou d'un spécialiste pour ce type de décisions mais il devrait exister une règle permettant de solliciter une aide si le besoin s'en fait sentir.
- Déterminer à quels niveaux du système de santé un TPT peut être lancé et les médicaments, renouvelés, pour la poursuite du traitement.
- Élaborer des modes opératoires normalisés pour lancer un TPT et en assurer le suivi afin de :
 - maintenir le flux de personnes envisagées pour bénéficier d'un TPT dans différents établissements de santé et au travers de différents services dans ces établissements ;
 - vérifier le rôle et les responsabilités des prestataires de santé, des agents de santé communautaires et des principales parties prenantes (comme les services de soins aux malnutris, les prisons, les maisons de correction, les camps de réfugiés, les communautés de mineurs) pour évaluer l'admissibilité des personnes et commencer un TPT ;
 - apporter une aide à l'observance du TPT ;
 - gérer les interruptions de TPT ; et enfin

- identifier, justifier et prendre en charge les manifestations indésirables faisant suite à la prise de médicaments.
- Mettre en place des services de TPT dans tous les sites de prestation de services concernés (comme un site de traitement de la tuberculose, des centres de traitement par antirétroviraux, des centres de santé de la mère et de l'enfant, des centres de santé communautaires).
- Décentraliser au profit des centres de la tuberculose assurant des traitements par ARV ou des traitements antituberculeux (lancement et continuation) les plus proches possibles du domicile de la personne afin de réduire au minimum le temps de trajet pour recevoir un TPT.
- Tirer parti des services existants de traitement de la tuberculose, du VIH et des services de santé en général pour assurer les soins spécialisés éventuellement nécessaires aux personnes sous TPT (comme la prise en charge des manifestations indésirables, des interactions médicamenteuses ou des situations particulières (grossesse)).
- Évaluer la capacité et la disponibilité des agents de soins de santé et évaluer d'autres besoins pour étendre les services de TPT à l'ensemble du pays.
- Évaluer la disponibilité et la capacité des agents de santé communautaires et d'autres réseaux (comme les associations d'anciens malades de la tuberculose) susceptibles de contribuer à la prestation des services de TPT et d'apporter un soutien aux malades.
- Renforcer :
 - les capacités par une formation initiale et une sensibilisation et renforcer les moyens d'action du personnel ;
 - la capacité des médecins, du personnel infirmier et d'autres agents de santé assurant les soins de santé primaires à enregistrer les antécédents, à identifier les symptômes et à orienter les patients vers des services d'investigation, à évaluer l'admissibilité à un TPT et à démarrer un TPT ; et enfin
 - la capacité des agents de santé communautaires à administrer le TPT et en assurer le suivi.
- Entreprendre la planification de l'introduction et de l'arrêt graduel des médicaments constituant les TPT (dans une perspective d'achats) au fur et à mesure que le programme national passe progressivement à des protocoles de TPT plus courts. Ce point est important lors de la mise en place d'un nouveau protocole thérapeutique.
- Revoir et renforcer le dispositif de quantification, de commande et d'approvisionnement ininterrompu en produits de base (tels les médicaments constituant le TPT, la pyridoxine).
- Se pencher sur des problèmes particuliers concernant les TPT pour enfants afin de :
 - coordonner le TPT avec des ménages regroupant de nombreux membres de la famille (parents/grands-parents) car des enfants peuvent recevoir des soins dans de nombreux sites de prestation des services (comme les services de santé de la mère et de l'enfant, les centres de traitement de la tuberculose ou du VIH) ;
 - renforcer les capacités de conseils et d'action en cas de vomissements après prise des doses et indications pour modifier le dosage ; et
 - fournir des informations sur les aliments pouvant masquer le goût des médicaments.
- Renforcer l'enregistrement et la notification systématiques, notamment les informations tirées de formulaires ou, en variante, saisir les informations sur des bases de données électroniques. Les principales variables doivent être intégrées au système d'information pour la gestion sanitaire en vue de suivre et d'évaluer les résultats.

Lancement d'un TPT et évaluation préalable de référence

Après avoir écarté l'éventualité d'une tuberculose-maladie et avoir pris la décision d'envisager un TPT, il faut entreprendre une évaluation de référence pour déterminer si la personne est admissible à un TPT. Cette évaluation porte sur les antécédents personnels et médicaux et sur des enquêtes, conformément aux directives nationales.

- **Antécédents personnels** : obtenir des informations sur le lancement et la poursuite d'un TPT, comme
 - **une allergie ou une hypersensibilité connue** aux antituberculeux (isoniazide, rifampicine, rifabutine ou rifapentine)
 - statut sérologique pour le VIH et protocole thérapeutique par ARV
 - grossesse ou méthode de contrôle des naissances appliquée
 - **comorbidité** : évaluer la présence de comorbidités (comme une malnutrition, un diabète, une hépatite virale) et enregistrer les médicaments prescrits
 - **sujets contacts de patients atteints de tuberculose à bacilles résistants** (isoniazide, rifampicine en monothérapie ou tuberculose MR)
 - **contre-indications possibles à un TPT** : par exemple hépatite évolutive (aiguë ou chronique) ou hausse connue des transaminases (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale), consommation régulière ou excessive d'alcool et symptômes de neuropathie périphérique. Ces pathologies devraient inciter à procéder à des enquêtes approfondies et à appliquer des critères cliniques pour mettre en balance les méfaits et les bienfaits du TPT et déterminer le moment opportun pour commencer un TPT si les bienfaits compensent les méfaits. Un traitement antituberculeux antérieur ou une grossesse en cours ne doivent pas être considérés comme des contre-indications au lancement d'un TPT.
- **Antécédents de traitements** : obtenir les antécédents de traitements pour orienter le choix du protocole pour le TPT ou pour déterminer s'il faut modifier le traitement de comorbidités. Certaines classes de médicaments – ARV, opioïdes, antipaludéens – ont souvent une incidence préjudiciable sur le TPT.
- **Test de la fonction hépatique (TFH)** : Les données probantes sont insuffisantes pour justifier que l'on rende obligatoire ou systématique un test de la fonction hépatique (68) et peut-être que les bienfaits du TPT sans TFH pourraient compenser les méfaits, surtout si l'on réduit les médicaments hépatotoxiques. Cependant, et dans la mesure du possible, un test de référence est fortement recommandé pour les personnes exposées à des facteurs de risque – comme des antécédents d'atteinte hépatique, une consommation régulière d'alcool, une maladie du foie chronique, une infection par le VIH, être âgé de plus de 35 ans et enfin une grossesse ou la période du postpartum (dans les 3 mois qui suivent la délivrance). Lorsque les résultats de TFH de référence indiquent une anomalie, il est impératif de procéder à un examen clinique rigoureux pour déterminer si les bienfaits du TPT compensent le risque de manifestations indésirables. Les personnes dans ce cas doivent être soumises régulièrement à des tests lors de fréquentes visites.

Point important : Il n'est pas nécessaire de procéder systématiquement à un test de la fonction hépatique (TFH) avant de commencer un TPT. Selon les données probantes disponibles, une surveillance clinique étroite des signes et des symptômes d'une atteinte hépatique est suffisante pour la détection précoce et la prise en charge des manifestations indésirables, d'autant plus s'il s'agit de protocoles plus courts de TPT contenant de la rifamycine. Par contre, un TFH est préconisé pour les personnes exposées à d'autres facteurs de risque.

- **Situation sociale et financière de la personne et de la famille** : elle doit être évaluée et un soutien est indispensable pour leur permettre de surmonter les obstacles identifiés à l'achèvement satisfaisant d'un TPT.
- **Conseils** :
 - Expliquer à la personne qu'elle est admissible à un TPT et lui communiquer les principaux messages ainsi qu'à sa famille et/ou à ceux qui la soutiennent dans son traitement, à savoir :
 - la raison d'être du TPT et ses bienfaits pour le patient, le ménage et, plus largement, la communauté ;
 - le TPT est gratuit par l'intermédiaire des programmes nationaux ;

- le protocole prescrit pour le TPT, notamment sa durée, les indications pour la prise des médicaments et le calendrier de suivi ;
 - les effets secondaires et les manifestations indésirables possibles et ce qu'il faut faire en cas d'effets secondaires ;
 - l'importance de l'achèvement le TPT dans son intégralité ;
 - les raisons et le calendrier du suivi régulier clinique et en laboratoire pour la surveillance du traitement ; et enfin
 - les signes et symptômes de la tuberculose et les conseils sur les étapes à suivre s'ils sont constatés.
- Donner son accord sur la meilleure méthode de soutien de l'observance du traitement, notamment le lieu le plus commode pour prendre les médicaments et recevoir une aide au traitement, selon la préférence de chaque patient. Plusieurs options sont possibles :
- Le lieu : au domicile du patient, dans la communauté ou dans l'établissement de santé (où l'on reçoit des conseils).
 - L'aide au patient dans son traitement : déterminer si le patient a besoin d'une aide pour prendre son traitement ou s'il peut se l'administrer lui-même. Si une aide est nécessaire, plusieurs options sont possibles : un membre de la famille soucieux d'aider ou un volontaire de la communauté ou un partenaire sur le lieu de travail ou un agent de soins de santé surveillent le traitement. Pour un protocole hebdomadaire, il est préférable que chaque dose soit prise sous la surveillance directe du membre de la famille soucieux d'aider ou du volontaire de la communauté ou du partenaire sur le lieu de travail ou d'un agent de soins de santé (en personne ou au moyen d'un outil numérique).
 - Les outils numériques : concernent les traitements pris sous observation par vidéo, les rappels par SMS ou appels téléphoniques manqués.

Observance

L'observance et l'achèvement d'un TPT sont d'importants déterminants des bienfaits cliniques, tant au niveau individuel qu'au niveau de la population (**chapitre 7**). Dans le cas d'un traitement irrégulier ou inapproprié, l'efficacité protectrice du TPT s'en trouve réduite. Par ailleurs, une mauvaise observance du TPT ou son interruption précoce peut accroître le risque pour la personne de développer une tuberculose voire une tuberculose à bacilles résistants (bien qu'aucun résultat d'études de recherche ne puisse étayer ce point). On sait qu'un TPT est beaucoup plus efficace si au moins 80 % des doses sont prises pendant la durée du protocole. Le nombre total de doses prises est aussi un déterminant important du degré de la prévention antituberculeuse (69,70).

Des essais ont utilisé différentes définitions de l'achèvement d'un traitement préventif dans son intégralité – 80 % des doses recommandées sont consommées sur 120 % de la durée prévue du TPT (71), ou 90 % des doses recommandées sont consommées sur 133 % de la durée prévue du TPT (72). Le Tableau 5.3 ci-dessous présente une synthèse de tous les protocoles thérapeutiques recommandés et des critères suggérés pour évaluer le degré d'achèvement de ces différents protocoles. On peut supposer que des protocoles plus courts sont mieux observés et aboutissent à un meilleur taux d'achèvement.

Tableau 5.3. Achèvement d'un traitement préventif de la tuberculose

	Durée totale (en mois)	Nombre escompté de doses	80 % des doses recommandées (en jours)	Temps supplémentaire pour l'achèvement du traitement (en jours) (durée du traitement +33 % de temps supplémentaire)
6H (prise quotidienne)	6	182	146	239
3HR (prise quotidienne)	3	84	68	120
3HP (prise hebdomadaire)	3	12	11 ^a	120
4R (prise quotidienne)	4	120	96	160
1HP (prise quotidienne)	1	28	23	40

a : 90 % du nombre de doses recommandé.

Les programmes nationaux doivent adapter les dispositifs prévus pour améliorer l'observance des traitements aux besoins particuliers des groupes à risque et au contexte du pays. En règle générale, tous les protocoles de TPT peuvent être administrés efficacement par le patient lui-même. Il est peu probable que le TPT augmente le risque de sélection de mycobactéries pharmacorésistantes, au contraire du traitement de la tuberculose-maladie. Le mode d'administration du traitement et l'aide à son observance relèvent principalement de la préférence du patient. Les lignes directrices 2015 de l'OMS relatives aux TPT font apparaître des résultats hétérogènes avec des données peu concluantes sur les interventions destinées à améliorer l'observance et l'achèvement des traitements (73). Cependant, le compte de comprimés par les prestataires pour tous les sujets contacts de la personne sous TPT est peu coûteux et réalisable, et dans un essai clinique, cette méthode a donné une excellente valeur prédictive pour la réduction du risque de tuberculose (69) ; elle doit être intégrée à tous les services de TPT. De même, l'achat de produits conditionnés sous vide peut favoriser un meilleur suivi de l'observance comparé à des comprimés en flacons.

Les lignes directrices de l'OMS sur le traitement de la tuberculose pharmacosensible proposent plusieurs interventions visant à favoriser l'observance et pouvant aussi s'appliquer aux TPT (74). Ces interventions sont notamment le soutien par des réseaux de pairs, l'encadrement et l'éducation y compris des conseils sur la qualité et l'observation de traitements sous vidéo. Les programmes nationaux doivent allouer suffisamment de ressources humaines et financières pour renforcer les dispositifs d'observance des TPT et ne pas laisser les préoccupations sur l'observance, ou sur le manque d'outils favorisant l'observance, faire obstacle au déploiement des services de TPT.

Gestion des interruptions de traitements : il n'existe aucune recommandation étayée par des données probantes sur la façon de gérer l'interruption d'un TPT, c'est-à-dire comment rattraper les nombreuses doses manquées en prolongeant le traitement sans compromettre son efficacité. Le **chapitre 7** présente un résumé des mesures proposées pour gérer les interruptions de traitements préventifs en s'appuyant sur la définition donnée plus haut à titre indicatif de l'achèvement d'un traitement préventif. Les programmes nationaux peuvent choisir entre une définition plus large ou plus stricte de l'achèvement d'un traitement (90 % des doses recommandées sur 120 % de la durée prévue du traitement ou 80 % des doses recommandées sur 133 % de la durée prévue du traitement ou une combinaison de ces deux définitions).

Outre la surveillance de l'achèvement du traitement (voir aussi le **chapitre 8**), un certain nombre de critères défavorables sont proposés qui permettraient de déclencher l'examen de la prise en charge d'un cas et, dans certaines circonstances, une modification du traitement (voir la liste ci-après).

- **Échec** – développement d'une tuberculose maladie à n'importe quel moment pendant la durée d'un TPT.
- **Décès** – décès pour une raison ou une autre, pendant la durée d'un TPT.
- **Perdu de vue pour le suivi** – TPT interrompu par le patient pendant huit semaines consécutives ou plus pour le protocole 6H, pendant quatre semaines consécutives ou plus pour les protocoles 3HP, 3HR et 4R, et pendant 10 jours consécutifs pour le protocole 1HP.
- **Interruption d'un TPT pour raison de toxicité** – par un clinicien à la suite de manifestations indésirables ou d'interactions médicamenteuses, avec ou sans reprise ou changement du traitement.
- **Pas évalué** – dossiers perdus, transfert à un autre établissement de santé avec enregistrement de l'achèvement du TPT.

Surveillance et soutien pendant un TPT

Les personnes sous TPT doivent bénéficier d'une surveillance à chaque contact avec le personnel soignant. Cette surveillance peut avoir lieu au moins une fois par mois ou plus souvent selon le besoin de soins des personnes sous TPT ou conformément aux dispositions de la politique nationale. Le personnel infirmier et d'autres agents de santé intervenant en première ligne dans une zone périphérique peuvent être formés à la surveillance d'un TPT et décider s'il doit être modifié en raison de manifestations indésirables ou repris (par exemple après une interruption par la personne sous traitement). Normalement, il n'est pas indispensable que ces décisions soient prises par des médecins ou des spécialistes mais ils doivent être prêts à intervenir si nécessaire.

Autrement, la surveillance doit concorder avec les dispositifs du modèle de prestation de services différenciée pour les personnes vivant avec le VIH lorsqu'il est appliqué, ou avec le calendrier d'obtention d'autres médicaments (comme des ARV). En principe, en définissant le calendrier des visites de suivi ou d'obtention des médicaments, il faut considérer comme essentiel qu'il convienne à la personne. Il est important de respecter la décision prise par une personne, en toute connaissance de cause, de ne pas prendre le TPT qu'on lui propose ou de l'interrompre après l'avoir commencé. Les personnes ne doivent pas se sentir forcées à prendre un traitement (voir aussi les principes éthiques dans le **chapitre 9**). Lors de chaque contact avec la personne recevant le TPT, le prestataire doit :

- lui faire mieux comprendre les symptômes de la tuberculose-maladie, les raisons du TPT et l'importance de l'achèvement du traitement.
- vérifier la présence de signes ou de symptômes de tuberculose-maladie ; et si elle est diagnostiquée, le TPT doit être interrompu et un traitement curatif antituberculeux doit commencer.
- peser la personne si possible et ajuster la posologie en conséquence. Ce point est particulièrement important pour les jeunes enfants puisqu'en pleine croissance, il est normal que le nourrisson et le jeune enfant prennent rapidement du poids pendant la période couverte par le TPT et il est donc indispensable d'ajuster la posologie du traitement. Par ailleurs, une perte de poids justifiée ou l'incapacité à s'épanouir est un premier indicateur clinique d'une tuberculose-maladie.
- rechercher des manifestations indésirables dues aux médicaments et prendre en charge tout effet de toxicité identifié ou orienter le patient vers un service de soins spécialisés si nécessaire.
- rappeler à la personne sous TPT qu'elle doit contacter un agent de santé ou un prestataire si elle constate des manifestations indésirables telles que : anorexie, nausées, vomissements, gêne abdominale, fatigue chronique ou faiblesse, urines foncées, selles décolorées ou ictère. Ces manifestations sont évocatrices d'une atteinte hépatique et nécessitent un examen urgent. Si un soignant ne peut pas être consulté dès l'apparition des symptômes, il faut alors conseiller à la personne sous TPT d'arrêter le traitement immédiatement.
- Se faire expliquer pour quelles raisons une dose a été omise et intensifier l'aide nécessaire pour permettre à l'avenir l'observance du TPT.

- Poursuivre la prise en charge des comorbidités et obtenir si nécessaire une consultation avec le médecin traitant.
- Demander à la patiente si elle est enceinte, allaitante ou si elle utilise une contraception.
- Enregistrer la visite, la prise de médicaments et les conclusions en utilisant les informations des dossiers individuels ou des formulaires exigés par le programme national.

Point important : À chaque occasion, les prestataires administrant le TPT doivent rappeler aux bénéficiaires l'éventualité de manifestations indésirables et mettre à nouveau l'accent sur les signes et symptômes qui doivent les inciter à contacter le personnel soignant et/ou à interrompre le TPT.

Prestation de service différenciée (DSD) pour la prise en charge du VIH et implications pour le déploiement du TPT

Les pays confrontés à une lourde charge d'infection à VIH, en particulier en Afrique sub-saharienne, intensifient progressivement le déploiement de prestations de service différenciées pour la prise en charge du VIH. Les modèles de DSD pour les bénéficiaires des soins du VIH jugés stationnaires, sont centrés sur la personne et ont pour but de faire passer les personnes dont le traitement se déroule bien à des modèles moins intensifs nécessitant moins de visites aux établissements de santé. Les modèles de prestation différenciée de services de la tuberculose peuvent être modifiés pour tenir compte des différents besoins des personnes vivant avec le VIH, quel que soit leur âge. Ils peuvent aussi être étendus aux populations indemnes d'infection à VIH qui se trouvent exposées à un risque accru de contracter une tuberculose-maladie, notamment les sujets qui sont des contacts domestiques de patients tuberculeux.

Différents modèles de prestations différenciées de TARV ont récemment fait l'objet d'essais, y compris les modèles concernant les groupes gérés par des agents de santé ; les modèles pilotés par des personnes recevant un TPT ; les modèles pour patients en établissements et les modèles appliqués dans la communauté. Quelques exemples de modèles de prestations de services différenciées mis en application (75,76) sont présentés ci-après.

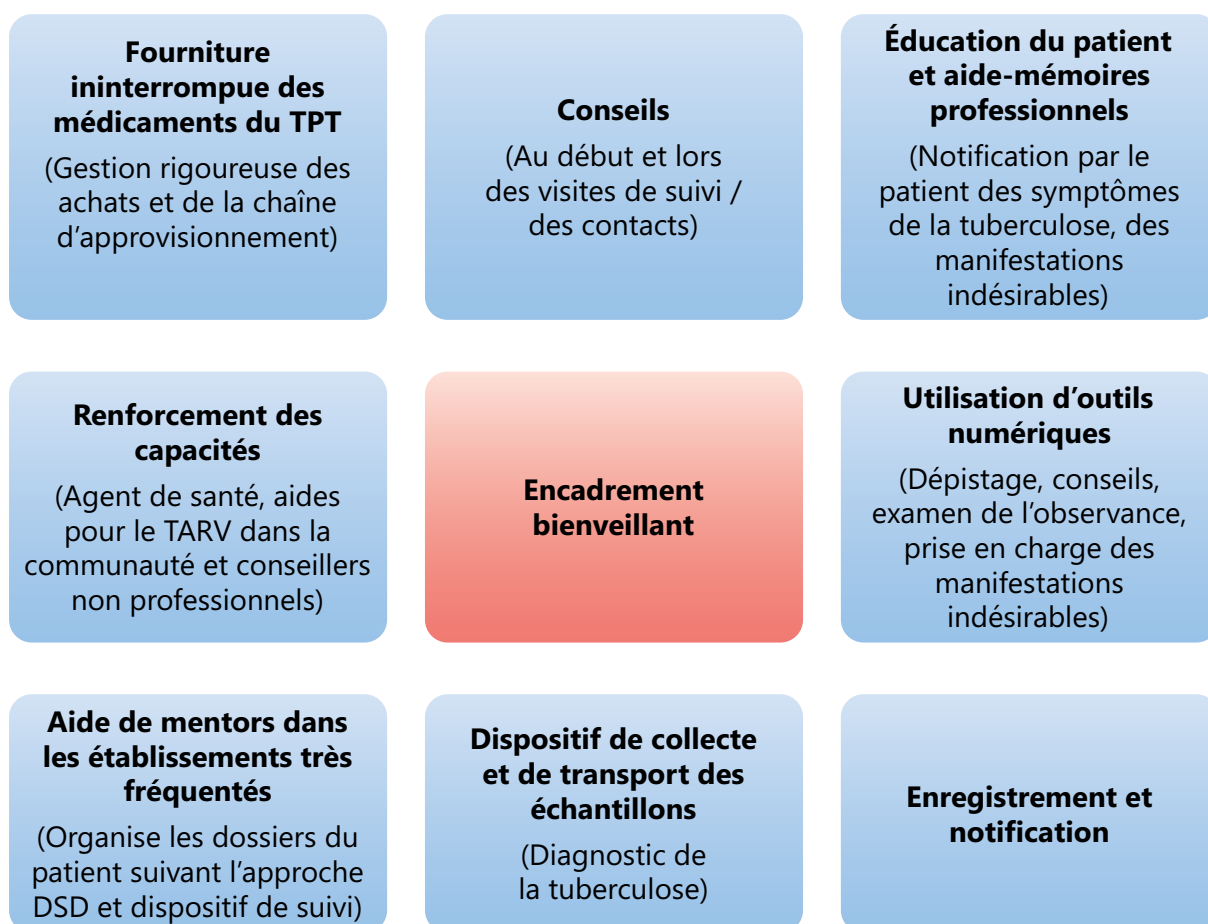
- Espacement des rendez-vous (modèle pour patient en établissement) : prescriptions pour plusieurs mois et circuit rapide organisé dans les établissements à forte fréquentation pour permettre aux patients jugés stationnaires d'obtenir rapidement un bilan et de se rendre directement à la pharmacie pour recueillir leurs médicaments.
- Points de distribution de TARV dans la communauté (modèles appliqués dans la communauté) : le dépistage et la distribution de médicaments sont assurés par des agents de santé non professionnels.
- Clubs d'observance (dans les établissements et dans la communauté) : distribution de traitements à l'occasion de réunions de groupes de soutien (tous les trois à six mois).
- Services spécialisés adaptés aux enfants fournissant des TPT et des TARV pour une durée de 2 à 8 semaines, selon les dates prévues de déplacement de chaque bénéficiaire.
- Collecte pour des zones isolées auprès de pharmacies privées ou distributeurs automatiques de médicaments sans aucune intervention des agents de santé communautaires.
- Les prestations différenciées de services aux personnes vivant avec le VIH jugées stationnaires devraient normalement réduire la grande affluence dans les services dispensant les TARV, améliorer la qualité des soins, améliorer l'observance et les taux de suppression de la charge virale et enfin rendre l'accès à ces services plus commode pour les usagers. Les prestations de services différenciées devraient normalement permettre un soutien approprié et une sensibilisation

aux manifestations indésirables possibles, à la faculté des médicaments à être bien tolérés et à l'importance du bon achèvement d'un traitement. En principe, tous les services recommandés de la tuberculose doivent être intégrés à ces modèles de prestation de services et il faut tirer parti des dispositifs existants de contrôle de la qualité de services de TARV pour suivre la mise en œuvre de la détection intensifiée des cas de tuberculose et des services de TPT. Les interventions suivantes doivent être envisagées pour les soins de la tuberculose dans le cadre des programmes de prestations différenciées de services.

- Tous les services recommandés de la tuberculose et/ou du VIH proposés aux personnes vivant avec le VIH (notamment le dépistage régulier de la tuberculose, l'orientation des personnes vers des services de diagnostic lorsque l'on constate des symptômes de la tuberculose et un TPT si l'on a écarté une éventuelle tuberculose-maladie) doivent être dispensés à intervalles réguliers (au moins une fois par trimestre).
- Un TPT peut commencer durant un examen pré-TARV ou avant de commencer à espacer les rendez-vous selon le principe des prestations de services différenciées, en particulier pour les protocoles thérapeutiques plus courts (1HP) ou pendant les visites de suivi au centre de santé si des protocoles plus longs (6H, 4R, 3HR, 3HP) sont mis en place conformément aux directives nationales.

Si les protocoles de TPT, quelle que soit leur longueur, peuvent être dispensés sur les principes des prestations différenciées des services, il est indispensable d'instaurer un dispositif pour identifier et prendre en charge une manifestation indésirable en tenant compte de la durée des protocoles de TPT et en justifiant systématiquement les indicateurs de TPT (voir le **chapitre 8**). La Figure 5.1 décrit les principaux éléments d'intégration des TPT dans les initiatives de prestation de service différenciée.

Figure 5.1 : Principaux éléments d'intégration des services de TPT aux modèles de prestations de services différenciées pour le TARV



Alors que davantage de pays appliquent la méthode de prestation de service différenciée, une opportunité importante de déployer plus largement les services de TPT se présente lorsqu'un pays décide de passer à un TARV contenant du dolutégravir (ou autres nouveaux protocoles). Plusieurs pays d'Afrique de l'Est et du Sud ont décidé de s'aligner sur le protocole contenant une triple association (ténofovir, lamivudine, dolutégravir) avec le déploiement de protocoles de TPT plus courts (3HP). Le passage à un nouveau TARV impliquant un suivi clinique plus fréquent, les programmes nationaux tirent parti aussi de cette opportunité pour commencer un TPT et acquérir une expérience de son application pour orienter le déploiement à l'échelon national.

Point important : La prestation différenciée de services du VIH est étendue aux services de TARV. La détection intensifiée des cas de tuberculose et les TPT doivent être intégrés à ces modèles. L'instauration de prestations différenciées de services ne doit pas être une raison de retarder ou de nier les bienfaits d'un TPT pour les personnes vivant avec le VIH. En fait, les visites des patients doivent être programmées de telle façon qu'ils puissent passer prendre les médicaments de leur TARV et de leur TPT en même temps.

Services de TPT aux populations particulières

Le TPT pour les femmes enceintes ou en postpartum

Les femmes enceintes vivant avec le VIH sont exposées à un risque plus élevé de tuberculose pendant leur grossesse et dans la période du postpartum, ce qui peut avoir de graves conséquences tant pour la mère que pour le nourrisson (77,78). Une grossesse ne doit pas empêcher les femmes vivant avec le VIH ou les femmes enceintes négatives pour le VIH et admissibles, de bénéficier d'un TPT puisque l'isoniazide et la rifampicine, les médicaments constituant généralement le traitement préventif, sont considérées pouvoir être utilisées sans risque en cas de grossesse (classé dans la catégorie C Grossesse par la Food and Drug Administration des États-Unis) (79,80). L'OMS a réalisé un examen systématique pour la mise à jour 2019 des lignes directrices relatives à l'infection tuberculeuse latente en vue d'évaluer les données factuelles confirmant ou infirmant le rapport récent d'un essai contrôlé randomisé faisant apparaître le risque d'effets préjudiciables d'un TPI sur une grossesse (81). Toutefois, l'examen de toutes les autres données probantes existantes n'a pas établi le même lien entre un TPI et des effets préjudiciables sur une grossesse, tels qu'une mort in utero/néonatale, une prématurité, un faible poids de naissance ou une anomalie congénitale. De même, aucun risque hépatotoxique maternel significatif d'un point de vue statistique, ni des manifestations de grade 3 ou 4 ni des décès n'ont été notifiés. C'est pourquoi il n'est sans doute pas nécessaire de reporter le TPT en période du postpartum ; il doit commencer pendant les périodes prénatales et postnatales, parallèlement aux soins nécessaires. Un test systématique de la fonction hépatique n'est pas indiqué lorsqu'un TPT est administré pendant une grossesse, sauf s'il existe d'autres risques. La supplémentation en vitamine B6 doit être administrée systématiquement à toutes les femmes enceintes et allaitantes recevant un TPT. La rifampicine est généralement considérée sans risque pendant une grossesse et il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose, même si l'on ne dispose d'aucune donnée sur son innocuité ou son efficacité, particulièrement pour les femmes enceintes ou en postpartum. (82). Peu de données existent sur l'efficacité et l'innocuité de la rifapentine en cas de grossesse et de ce fait, les protocoles 1HP et 3HP ne doivent pas être adoptés en cas de grossesse tant que l'on n'aura pas obtenu davantage de données sur leur innocuité.⁸ Jusque-là, la triple association isoniazide, cotrimoxazole et vitamine B6 peut être utilisée dans le TPT pour des femmes enceintes ou en postpartum infectées par le VIH, accompagnée des soins nécessaires de soutien et d'une surveillance.

⁸ Étude IMPAACT de 2001 dont les conclusions doivent être présentées à la Conférence de 2020 sur les rétrovirus et les infections opportunistes, et montrent la pharmacocinétique et l'innocuité relative du protocole 3HP dans le cas de femmes enceintes mais soulignent la nécessité de procéder à d'autres études.

Le traitement préventif à l'isoniazide et/ou à la rifampicine peut être administré sans risque aux femmes qui allaitent (83). Un supplément de pyridoxine (vitamine B6) doit être donné au nourrisson sous isoniazide ou dont la mère qui l'allaita est sous isoniazide. Comme pour les femmes enceintes vivant avec le VIH, la triple association isoniazide, cotrimoxazole et vitamine B6 peut être administrée aux femmes allaitantes, infectées par le VIH.

Point important : La triple association isoniazide, cotrimoxazole et vitamine B6 peut être l'option préconisée pour le TPT dans le cas de femmes enceintes ou en postpartum infectées par le VIH et ce, jusqu'à ce que l'on dispose d'un plus grand nombre de données sur l'innocuité de la rifapentine dans des protocoles plus courts.

Femmes prenant des contraceptifs oraux ou hormonaux

La rifampicine et la rifapentine interagissent avec les contraceptifs oraux et hormonaux, ce qui risque de rendre ces derniers moins efficaces. Les femmes sous contraceptifs oraux qui prennent de la rifampicine ou de la rifapentine doivent soit :

- changer de contraceptif oral et utiliser une variante (telle que l'acétate de méthoxyprogesterone-retd (DMPA) toutes les huit semaines (84) ou une plus forte dose d'œstrogène (50 µ)) sur consultation d'un clinicien ; ou
- choisir une autre forme de contraception, un contraceptif « barrière » ou un dispositif intra-utérin.

Chez les femmes porteuses d'implants contraceptifs, il peut être nécessaire de diminuer la fréquence de remplacement des implants, de 12 à 8 semaines (Étude ACTG A5338).

Maladie hépatique ou antécédent de maladie hépatique

L'isoniazide et la rifampicine/rifapentine sont associées à une atteinte du foie. Le TPT doit être lancé avec précaution chez les personnes dont les valeurs de référence des transaminases hépatiques sont connues et sont plus de trois fois supérieures à la limite supérieure des valeurs normales. Il ne faut pas administrer de traitement préventif à des personnes atteintes d'une maladie hépatique au stade terminal. Toutefois, on sait qu'un TPI est bien toléré chez les personnes atteintes des formes chroniques de l'hépatite B ou de l'hépatite C (85,86).

Hépatite aiguë (et hépatite virale aiguë)

Reporter le traitement préventif jusqu'à guérison de l'hépatite aiguë.

Insuffisance rénale

L'isoniazide et la rifampicine/rifapentine sont éliminées par excrétion biliaire. Toutefois, ces médicaments, peuvent être administrés par doses standard aux patients souffrant d'insuffisance rénale. Les patients souffrant d'une forme grave de l'insuffisance rénale doivent recevoir l'isoniazide simultanément avec la pyridoxine (vitamine B6) pour prévenir une neuropathie périphérique.

Personnes vivant avec le VIH

Une difficulté majeure avec le protocole de TPT contenant un médicament de la classe des rifamycines administré aux personnes vivant avec le VIH est l'interaction médicamenteuse. Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses lorsque la rifapentine ou la rifampicine sont administrées simultanément avec l'éfavirenz. Lorsque le dolutégravir est administré simultanément avec de la rifampicine, sa dose doit être augmentée et portée à 50 mg deux fois par jour (pas d'ajustement de dose nécessaire lorsqu'il est administré avec de la rifapentine). Les protocoles de TPT contenant de la rifampicine ou de la

rifapentine ne doivent pas être administrés simultanément avec des inhibiteurs de la protéase ou de la névirapine (pour plus de détails, voir le chapitre sur les interactions médicamenteuses).

Prise en charge de nourrissons nés de mères tuberculeuses

- Examiner le nouveau-né. S'il ne va pas bien, l'orienter vers un spécialiste et/ou un pédiatre. Il est important de s'assurer que la mère reçoive un traitement antituberculeux efficace pour qu'elle cesse d'être contagieuse. De plus, faire en sorte que les mesures de lutte anti-infectieuse soient en place dans la maternité, surtout si le nourrisson se trouve hospitalisé pour des soins parce qu'il est prématuré ou de petite taille à la naissance.
- Si le nouveau-né va bien (absence de tous signes ou symptômes évocateurs de tuberculose), administrer un TPT et reporter la vaccination par le BCG (bacille Calmette et Guérin) jusqu'à l'achèvement du TPT. Administrer la pyridoxine à raison de 5 à 10 mg par jour.
- Si le nourrisson est exposé au VIH (sa mère est infectée par le VIH) et sous névirapine, alors il convient de commencer un traitement préventif à l'isoniazide. Un TPT avec les protocoles RH et HP ne peut pas être administré simultanément avec une dose prophylactique de névirapine puisque la rifamycine diminue les concentrations de névirapine et peut favoriser la transmission mère-enfant du VIH (87).
- À la fin du TPT, procéder à un test TCT ou IGRA. Si le test de dépistage de l'infection tuberculeuse est négatif ou non disponible, administrer le BCG (à moins que le nourrisson soit positif pour le VIH).
- Si la mère prend un traitement antituberculeux, elle peut sans risque continuer à allaiter. La mère et l'enfant doivent rester ensemble et le nourrisson peut être nourri au sein tout en étant sous TPT.
- Lorsqu'un nourrisson est nourri au sein d'une mère sous traitement antituberculeux ou sous TPT, on doit lui administrer de la pyridoxine pendant toute la durée du traitement de sa mère.

Sujets contacts de patients atteints de tuberculose MR

Les sujets qui sont des contacts domestiques de patients atteints de tuberculose MR ou monorésistante à l'isoniazide sont exposés à un risque plus élevé d'infection tuberculeuse que les sujets contacts exposés à une tuberculose pharmacosensible. Cependant, le risque d'évolution vers une tuberculose-maladie est le même dans les deux groupes de sujets contacts (88). Des études ont permis de conclure à une baisse d'environ 90 % de l'incidence des cas de tuberculose MR après un TPT (89). L'OMS recommande l'administration d'un TPT aux sujets en contact avec des patients présentant une tuberculose MR après avoir évalué l'intensité de l'exposition, confirmé le cas source et son mode de résistance aux médicaments (par exemple tuberculose MR confirmée bactériologiquement et sensibilité avérée à une fluoroquinolone) et vérifié l'infection tuberculeuse au moyen d'un test IGRA ou TCT. Le but est d'éviter de possibles manifestations indésirables dues à l'utilisation d'une fluoroquinolone pendant six mois et de préserver l'option qui consiste à utiliser une fluoroquinolone dans l'éventualité où des sujets contacts seraient atteints de tuberculose-maladie multirésistante.

L'OMS suggère la prise de lévofloxacine pendant six mois (formulation pédiatrique pour les enfants contacts) (voir la posologie dans le Tableau 5.2) simultanément avec d'autres antituberculeux tels que l'éthionamide ou l'éthambutol s'ils sont bien tolérés. Que le traitement soit administré ou non, un suivi clinique doit être effectué pendant deux ans et tout signe et symptôme émergeant évocateur de tuberculose doit faire l'objet d'une enquête active et des traitements curatifs doivent être lancés si nécessaire. Les sujets contacts de personnes atteintes de tuberculose résistante à la rifampicine peuvent être traités, tout comme les sujets contacts de patients atteints de tuberculose MR, mais si la sensibilité à l'isoniazide est confirmée chez les cas index, leurs sujets contacts peuvent recevoir les protocoles thérapeutiques 6H/9H. Pour les sujets en contact avec des personnes atteintes de tuberculose dont la résistance à l'isoniazide est avérée, il existe peu de données probantes pouvant étayer le choix des protocoles de TPT. Toutefois, selon des données du Pérou, un TPI est toujours efficace (88). En outre, dans de telles situations, le protocole 4R peut être une option pour le TPT.

Des essais contrôlés randomisés sur le traitement préventif de la tuberculose MR doivent être réalisés d'urgence pour améliorer la base de données factuelles. Les résultats des trois essais contrôlés randomisés suivants sur les TPT administrés à des sujets qui sont des contacts domestiques de patients atteints de tuberculose MR devraient normalement être disponibles au cours des prochaines années :

- **TB CHAMP** : essais pendant six mois de traitement par la lévofloxacine (Lfx) contre placebo sur des nourrissons et de jeunes enfants de moins de cinq ans exposés à une tuberculose MR (Afrique du Sud ; recrutement en cours et publication des résultats prévue avant fin 2021 ; <http://www.isrctn.com/ISRCTN92634082>).
- **V-QUIN** : essais pendant 24 semaines de traitement par la lévofloxacine (Lfx) contre placebo sur des sujets de tous âges avec infection manifeste (Viet Nam ; recrutement terminé ; fin de la collecte des données en mars 2022 ; <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=369817>).
- **PHOENIX** : essais pendant 26 semaines de traitement par la délamanide contre isoniazide sur des sujets de tous âges (11 pays ; selon les estimations, achèvement terminé mi-2025; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568383>).

Le TPT et le traitement contre le virus de l'hépatite C (VHC)

La rifamycine et la rifapentine ne sont pas recommandées pour une prise simultanée avec de nombreux TARV à action directe destinés à traiter le VHC, puisque la rifamycine peut réduire les concentrations d'anti-VHC à des niveaux sous-thérapeutiques (90,91). Les personnes infectées par le VHC doivent consulter leurs prestataires de soins de santé et commencer un TPT à base de rifamycine, avant ou après l'achèvement du traitement contre le VHC.

Le TPT et les consommateurs de drogues

La prévalence de l'infection tuberculeuse et l'incidence des cas de tuberculose-maladie sont plus élevées chez les consommateurs de drogues (92). La rifapentine n'a pas fait l'objet d'études systématiques auprès des consommateurs de drogues. Cependant, la rifampicine est connue pour réduire les expositions aux thérapies de substitution aux opioïdes comme la méthadone et la buprénorphine (93). Chez certaines personnes, il en résulte un sevrage aux opiacés. Pour cette raison, les personnes sous protocoles thérapeutiques 3HP, 3HR ou 4R avec thérapies de substitution aux opioïdes doivent être suivies de près pour identifier des signes de sevrage aux opiacés et d'autres manifestations indésirables. Augmenter la dose de méthadone ou de buprénorphine en prenant de la rifamycine peut réduire le risque de sevrage. Le traitement préventif à l'isoniazide peut être utilisé sans risque par les consommateurs de drogues, mais il est important de surveiller étroitement une éventuelle hépatotoxicité (94). La consommation de drogues ne doit jamais servir de prétexte pour refuser un TPT à quelqu'un. Il est de la responsabilité des prestataires de soins de santé d'anticiper la prise en charge, sans risque, des interactions médicamenteuses pour les consommateurs de drogues (95).

Les pouvoirs publics et les donateurs doivent plaider et militer en faveur d'une sensibilisation des prestataires de soins de santé et des populations à risque afin de générer une demande pour le traitement préventif de la tuberculose.

Il est temps de dissiper les inquiétudes et d'étendre partout les services de traitement préventif de la tuberculose



Chapitre 6. Innocuité, prise en charge des manifestations indésirables et d'autres problèmes liés aux médicaments dans le traitement préventif de la tuberculose

Cela fait longtemps que l'OMS recommande un TPT pour les populations exposées au risque de tuberculose, en particulier les personnes vivant avec le VIH et les enfants qui sont des contacts domestiques de patients tuberculeux. Mais le déploiement des TPT par les programmes est resté limité dans la plupart des pays supportant une lourde charge de tuberculose et d'infection à VIH, d'autres initiatives concurrentes ayant été jugées prioritaires. Les préoccupations concernant l'efficacité et l'innocuité des TPT et les interactions avec d'autres médicaments, notamment les ARV, peuvent aussi faire obstacle au déploiement des TPT par les programmes. D'autres questions sont soulevées fréquemment, à savoir la capacité d'un TPT à favoriser la pharmacorésistance dans la communauté et la pérennité de la protection qu'il assure contre la maladie et la mortalité. Le présent chapitre traite des données probantes disponibles sur certains de ces problèmes importants pour faciliter le recours à un TPT et son déploiement par les programmes.

Innocuité des médicaments et réactions indésirables aux traitements

En général, il est rare que la survenue de manifestations indésirables graves conduise au décès ou imposent l'arrêt du TPT. Toutefois, il est essentiel d'identifier le plus tôt possible tout signe de toxicité des médicaments et d'assurer sa prise en charge rigoureusement, en particulier lorsqu'il s'agit de personnes généralement en bonne santé. Mise à part leurs effets nocifs pour les personnes, de telles éventualités peuvent aussi être préjudiciables à la réputation du programme et entraîner la suspension à grande échelle d'autres TPT en raison de la perte de confiance du public. Comme pour toute mesure de prévention, le prestataire de soins de santé doit peser pour chaque patient les risques et les bienfaits du TPT. L'obtention d'antécédents médicaux détaillés et précis (y compris des médicaments pris et des réactions indésirables connues aux traitements) et la tenue à jour des informations à chaque entrevue avec le patient sur le TPT, peuvent aider à identifier les personnes nécessitant une surveillance étroite et à décider de la ligne de conduite la mieux adaptée lorsqu'émerge une manifestation indésirable. Les bénéficiaires d'un TPT doivent aussi être surveillés régulièrement au travers de visites programmées (si possible tous les mois ou selon les besoins, pour des soins individuels ou des programmes nationaux).

Le Tableau 6.1 résume les manifestations indésirables connues associées aux médicaments composant le TPT. Dans les conseils qu'il dispense initialement, l'agent de santé doit expliquer la raison d'être du TPT, l'importance du bon achèvement du traitement et insister à nouveau sur le risque de tuberculose-maladie. La personne bénéficiaire du TPT doit aussi être informée sur les manifestations indésirables possibles et priée instamment de contacter le prestataire de soins de santé si elle constate des manifestations évocatrices de toxicité des médicaments entre les visites (comme une perte d'appétit, une fatigue persistante ou une faiblesse, une gêne abdominale, des nausées, des vomissements, des urines foncées, des selles décolorées, une éruption cutanée ou des démangeaisons, le jaunissement de la peau ou des yeux, des fourmillements ou un engourdissement des mains ou des pieds). S'il n'est pas possible de consulter un agent de soins de santé lorsque surviennent ces symptômes, la personne sous TPT doit immédiatement interrompre le traitement. Les personnes traitées par rifamycine doivent être averties à l'avance de la décoloration rose des sécrétions due à ce médicament.

Tableau 6.1 : Possibles manifestations indésirables liées aux médicaments composant un TPT

	Manifestations indésirables connues	Manifestations indésirables rares
Isoniazide	Hausse asymptomatique des concentrations d'enzymes hépatiques dans le sérum Hépatite Neuropathie périphérique (paresthésie, engourdissement et douleur dans les membres) Éruption cutanée Somnolence et léthargie	Convulsions Pellagre Arthralgie Anémie Réactions lupoïdes
Rifampicine	Réactions gastro-intestinales (douleur abdominale, nausées, vomissements) Hépatite Réactions cutanées généralisées Purpura thrombocytopénique Coloration des liquides biologiques	Ostéomalacie Entérocolite muco-membraneuse Insuffisance surrénale aiguë Insuffisance rénale aiguë Choc Anémie hémolytique Syndrome de type grippal
Rifapentine	Réactions gastro-intestinales (douleur abdominale, nausées, vomissements) Réactions d'hypersensibilité (syndrome de type grippal) Hépatite Coloration des liquides biologiques	Hypotension/syncope Baisse des taux de globules blancs et de globules rouges Manque d'appétit Hyperbilirubinémie

Les paragraphes qui suivent traitent de certaines des manifestations indésirables associées aux médicaments constitutifs d'un traitement préventif et de leur prise en charge.

Isoniazide

- **La hausse asymptomatique des concentrations d'enzymes hépatiques dans le sérum** survient chez 10 à 20 % des personnes traitées par isoniazide qui retrouvent généralement des niveaux normaux même si le traitement est poursuivi. Cependant, on recommande généralement le maintien de la prise d'isoniazide si les niveaux de transaminases sont trois fois supérieurs à la limite supérieure d'un taux normal, avec l'apparition de symptômes ou s'ils sont cinq fois supérieurs à la limite supérieure d'un taux normal en l'absence de symptômes.
- **Des formes cliniques de l'hépatite** conduisant au décès surviennent chez environ 0,1 % des personnes prenant de l'isoniazide et elles sont plus fréquentes si l'isoniazide est associée à d'autres agents hépatotoxiques. Les facteurs susceptibles d'augmenter le taux ou la gravité d'une hépatite sont notamment la consommation quotidienne d'alcool, une maladie du foie sous-jacente, un risque de maladie du foie, un âge supérieur à 65 ans et la prise concomitante d'autres médicaments métabolisés dans le foie. Les cas symptomatiques d'hépatite sont rares chez les moins de 20 ans bien que des cas graves voire mortels aient été signalés. Des jeunes exposés à des facteurs de risque sous-jacents de maladie du foie doivent bénéficier d'une surveillance clinique aussi attentivement que lorsqu'il s'agit de personnes âgées.
- **La neuropathie périphérique** (paresthésie, engourdissement et douleur dans les membres) survient chez moins de 0,2 % des personnes prenant des doses normales d'isoniazide. Elle est plus probable dans le cas d'autres pathologies associées à une neuropathie comme le diabète, la malnutrition, l'infection à VIH, l'insuffisance rénale et l'alcoolisme. Une supplémentation systématique de pyridoxine (vitamine B6) est recommandée uniquement lorsque ces pathologies sont présentes ou lorsqu'il y a un autre risque de toxicité par l'isoniazide.
- L'isoniazide est reconnue comme étant une cause secondaire de **pellagre**. Elle interrompt la production de niacine (vitamine B3) dans les cellules chez les personnes présentant une carence nutritionnelle. La niacine assure une fonction vitale dans de nombreux processus métaboliques. La pellagre est diagnostiquée par l'examen clinique d'une éruption cutanée caractéristique. La diarrhée et des changements neuropsychiatriques en sont d'autres symptômes. Les populations exposées à un risque accru de pellagre sont notamment des personnes qui consomment des quantités excessives d'alcool et celles dont l'alimentation est essentiellement à base de maïs, sans complément vitaminique.
- Les autres effets secondaires connus de l'isoniazide sont l'éruption cutanée, la somnolence et la léthargie.

Rifampicine

- Il est rare que les **symptômes gastro-intestinaux** comme les nausées, l'anorexie et les douleurs abdominales soient suffisamment graves pour justifier l'interruption d'un traitement.
- **Une hépatotoxicité**, mise en évidence par une hyperbilirubinémie asymptomatique transitoire, peut survenir chez 0,6 % des personnes prenant de la rifampicine. Une hépatite est plus probable lorsque la rifampicine est associée à l'isoniazide.
- **Des réactions cutanées**, comme un prurit (avec ou sans éruption) peuvent survenir chez environ 6 % des personnes prenant de la rifampicine. En règle générale, elles se résolvent d'elles-mêmes et peuvent ne pas être révélatrices d'une hypersensibilité. La poursuite du traitement peut être possible.
- **Le syndrome d'hypersensibilité aux rifamycines** a été signalé par le passé par suite de la prise de rifampicine, caractérisée par des syndromes de type grippal. Lorsqu'il survient, ce syndrome se développe généralement au bout de quelques semaines après le début du traitement et, dans la plupart des cas, le traitement antituberculeux peut être toléré par la suite (96,97). Il est rare que des médicaments de la classe des rifamycines puissent être associés à des **réactions d'hypersensibilité**, notamment hypotension, néphrite ou thrombocytopénie qui se manifestent par des symptômes tels que fièvre, céphalées, vertiges/légers étourdissements, douleurs musculo-squelettiques, pétéchies et prurit.

- **La coloration orangée des liquides biologiques** est prévisible et sans danger mais les personnes auxquelles on a prescrit un médicament de la classe des rifamycines doivent être informées au préalable.

Rifapentine

- Globalement, la rifapentine est associée à un plus petit nombre de manifestations indésirables liées à un TPT et est mieux tolérée, même par des personnes souffrant de dysfonctionnement hépatique à des degrés divers (98).
- Des réactions à des traitements systémiques, importantes d'un point de vue clinique, de type grippal pour la plupart, sont signalées chez 3,5 % des personnes recevant le protocole thérapeutique 3HP, la plupart étant modérées et résolues dans les 24 heures (99). Toutefois, une surveillance clinique et une vigilance ininterrompue des réactions aux médicaments systémiques sont assurées. Alors que certains rapports mentionnent chez certaines personnes une hypotension ou une syncope après la prise de médicaments du protocole 3HP, les épisodes d'hypersensibilité sont rares et se résolvent d'eux-mêmes rapidement après l'arrêt du traitement et sans aucun effet à long terme.
- Parmi d'autres effets secondaires courants citons le changement de couleur des liquides biologiques qui devient orange-rouge (bénin), les effets gastro-intestinaux (comme les nausées, les vomissements, le manque d'appétit), la diminution du nombre de globules blancs et de globules rouges, l'éruption cutanée ou les démangeaisons, les douleurs articulaires et les yeux rouges (100).

Une méta-analyse de réseau réalisée en 2014 (mise à jour en 2017) a comparé les manifestations indésirables associées au protocole standard à l'isoniazide avec les protocoles 3-4R et 3-4HR (45,101). Selon les conclusions, la rifampicine en monothérapie et la rifampicine en association avec l'isoniazide présentent moins de risque d'hépatotoxicité comparées à l'isoniazide en monothérapie. Un autre examen systématique des données de 23 études randomisées et de 55 études non randomisées en 2017 (102) ont fait apparaître des taux élevés d'hépatotoxicité avec les protocoles 6H/9H (2 à 6 %) et des taux plus bas avec les protocoles 3HP (1 %) et 3-4R (0,01 à 2 %) (Tableau 6.2). Cependant, cet examen a établi clairement l'insuffisance de la documentation globale sur les manifestations indésirables, l'hétérogénéité des données (différentes définitions de l'hépatotoxicité) et un risque élevé de biais dans les études. Les données ont malgré tout produit des indices sur la fréquence des manifestations indésirables et sur des événements qui finissent par aboutir à l'interruption d'un traitement préventif. Les taux médians les plus élevés d'interruption en raison de manifestations indésirables étaient associés au protocole 6H, suivi du protocole 9H et les taux les plus bas, au protocole 3HP. De possibles réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez 4 % des personnes sous protocole 3HP et chez 2 % des personnes sous protocole 3HR. Les données sur des décès en cours de TPT, toutes causes confondues, sont moins fréquentes, mais dans les études incluses dans l'analyse, aucun décès n'a été notifié parmi les participants sous protocoles 9H, 3HP et 3-4R, alors que quelques décès sont survenus parmi les personnes sous protocoles 6H et 3-4HR pour la plupart selon les études menées auprès de personnes vivant avec le VIH mais non traitées par ARV ou atteintes d'autres comorbidités. Fait rassurant, une anaphylaxie a été rarement signalée, quel qu'ait été le protocole thérapeutique utilisé.

Tableau 6.2 : Résumé des manifestations indésirables et des interruptions de traitement qui en résultent

Protocole	Participants aux études incluses dans l'examen systématique	Pourcentage médian de participants à l'étude qui ont expérimenté des manifestations indésirables (minimum–maximum)
Toutes manifestations indésirables		
6H ^a	1098	36,1 % (6 %–63,4 %)
9H	4482	17,6 % (0,18 %–71,8 %)
3HP	4991	11,5 % (1,9 %–41,5 %)
3–4R	838	20,0 % (0,2 %–57,4 %)
3–4HR	745	29,7 % (12,2 %–41,3 %)
Manifestations indésirables de grade 3 ou 4^b		
6H	880	8,2 % (0,0 %–12,0 %)
9H	4714	3,3 % (0,0 %–6,5 %)
3HP	5787	6,0 % (1,3 %–8,9 %)
3–4R	788	1,7 % (1,7 %–2,1 %)
3–4HR	1023	2,3 % (NA)
Retiré de l'étude en raison de manifestations indésirables		
6H	1738	3,8 % (0,0 %–12,0 %)
9H	5304	6,4 % (0,0 %–16,8 %)
3HP	5993	1,7 % (0,5 %–4,9 %)
3–4R	846	2,8 % (1,7 %–10,1 %)
3–4HR	1797	2,2 % (0,0 %–7,3 %)

a H-isoniazide, R-rifampicine, P-rifapentine

b Manifestation indésirable de grade 3 : manifestation importante d'un point de vue médical mais pas immédiatement mortelle.
Manifestation indésirable de grade 4 : manifestation mortelle.

Une étude qui a comparé la capacité à être bien toléré du protocole 3HP et celle du protocole 9H parmi des sujets positifs ou négatifs pour le VIH a constaté des taux supérieurs de toxicité et d'hépatotoxicité de grades 3 et 4 et de graves manifestations indésirables chez les personnes VIH-positives traitées par le protocole 9H. Cependant, les personnes vivant avec le VIH ont expérimenté moins de réactions de type grippal ou d'hypersensibilité médicamenteuses systémiques (1,0 % contre 4,6 %; $P = 0,01$) comparé aux personnes VIH-négatives (53).

Prise en charge des manifestations indésirables

Pour des personnes recevant un TPT mais autrement en bonne santé, les manifestations indésirables pendant un traitement préventif doivent être minimisées. En cas de réaction indésirable grave, le TPT doit être interrompu immédiatement et des soins médicaux de soutien doivent être dispensés. Une prise en charge de préservation et une poursuite du traitement sous observation peuvent être envisagées en cas de manifestations indésirables légères à modérées, selon ce que le prestataire de soins de santé aura déterminé.

Si possible, la faculté d'appréciation du clinicien doit pouvoir s'exercer et des antécédents complets, notamment les médicaments et compléments administrés simultanément, doivent être relevés. Les étapes suivantes peuvent aider à évaluer les manifestations indésirables et à les prendre en charge.

1. Quel est le degré de gravité de la manifestation indésirable (légère, modérée, grave) ?
2. Quel est le degré de gravité de l'événement (c'est-à-dire susceptible de conduire au décès ou d'engager le pronostic vital de la personne ; hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation ; handicap profond persistant ; anomalie congénitale) ?
3. En quoi consiste la prise en charge immédiate (rassurer, traiter les symptômes, maintenir ou interrompre le TPT ou exiger une intervention pour éviter de graves conséquences) ?
4. Quelle est la cause sous-jacente (médicamenteuse, autres facteurs) ?
5. En quoi la manifestation indésirable aura-t-elle une incidence préjudiciable à l'observance du traitement à l'avenir (tolérance, remplacement envisagé par un autre protocole) ?
6. Quelle est la prochaine étape (poursuivre ou redémarrer, remplacer, suivre et évaluer de nouveau) ?

Point important : Les programmes nationaux sont encouragés à utiliser une technologie de communication, notamment par SMS et appels par vidéo, pour que le personnel soignant notifie le plus tôt possible une manifestation indésirable et intervienne rapidement. Il est conseillé de mettre un dispositif en place pour enregistrer les informations sur la survenue et la prise en charge des manifestations indésirables.

A. Isoniazide et rifampicine (64)

• Hépatite médicamenteuse

- *Caractéristique indiquant la nécessité d'interrompre un traitement :* Augmentation transitoire, asymptomatique du taux sérique de transaminases hépatiques survenant dans les premières semaines du traitement. Il n'est pas nécessaire d'interrompre ou de modifier le traitement, sauf en cas d'anorexie, de malaise, de vomissements ou de signes cliniques d'un ictère. Les caractéristiques cliniques inquiétantes sont les vomissements prolongés, les modifications mentales et des signes de saignement – tous ces signes évoquant une menace de lésion hépatique aiguë et nécessitant une interruption immédiate du traitement.
- *Prise en charge d'un ictère et d'autres signes graves :* Si l'ictère ou tout autre signe clinique évocateur d'une atteinte du foie aiguë se développe, interrompre tous les traitements jusqu'à disparition de l'ictère ou des symptômes hépatiques et jusqu'à ce que le taux d'enzymes du foie soit revenu au niveau de référence. S'il n'est pas possible de mesurer les enzymes du foie, mieux vaut attendre deux semaines après disparition de l'ictère pour commencer un TPT. D'autres causes d'hépatite doivent être explorées.
- *Réintroduction :* Une fois l'hépatite guérie, il est possible de réintroduire le même protocole thérapeutique, soit progressivement soit en une fois ("réexposition"). Cependant, si l'hépatite a engagé le pronostic vital et n'était probablement pas due à une autre cause (comme

l'alcool ou une infection virale), il est probablement plus prudent de passer à un autre protocole thérapeutique.

- **Réactions cutanées**

- *Démangeaison sans éruption ou avec légère éruption* : Un traitement symptomatique par antihistaminiques peut être essayé tout en poursuivant le TPT.
- *Démangeaison avec éruption modérée ou sévère* : Si l'éruption est sévère ou en cas de signes évidents d'atteinte de la muqueuse, d'hypotension ou de maladie grave, un traitement par corticostéroïdes doit être envisagé. Du prednisolone par voie orale (40 à 60 mg) doit être administré chaque jour jusqu'à l'obtention d'une réponse. La dose doit alors être réduite graduellement dans les jours qui suivent, en fonction de la réponse clinique. Le TPT doit être suspendu jusqu'au complet apaisement de la réaction. Si la réaction cutanée initiale est sévère, la dose complète peut être augmentée progressivement par plus petites doses initiales provocatrices. En cas de réaction sévère, le médicament suspecté ne doit plus être administré et un autre protocole doit être envisagé.
- Les personnes atteintes de **pellagre** associée à l'isoniazide qui interrompent leur prise d'isoniazide et reçoivent un traitement à haute dose de nicotinamide (une forme de vitamine B3) peuvent guérir totalement, mais la pellagre peut entraîner une maladie grave ou un décès si elle n'est pas traitée (103). Le traitement recommandé contre une pellagre est la prise quotidienne de 300 mg de nicotinamide pendant trois ou quatre semaines. Les sources alimentaires de vitamine B3 sont les mêmes que pour la vitamine B6.

- **Neuropathie périphérique**

- Pour prévenir une neuropathie périphérique, administrer une dose quotidienne de 10 à 25 mg de vitamine B6 (pyridoxine) ou d'un complexe vitaminique B.
- En cas de neuropathie périphérique avérée, la pyridoxine doit être administrée chaque jour à plus fortes doses de 100 à 200 mg. Voir aussi le **chapitre 5** pour obtenir davantage de détails sur la pyridoxine.

- **Réactions gastro-intestinales à la rifampicine (douleur abdominale, nausées, vomissements) :**

Si les symptômes sont légers, l'épisode se résorbe généralement spontanément et il peut suffire de rassurer la personne. Si l'intolérance gastro-intestinale est suffisamment sévère pour risquer une interruption du traitement, suspendre la prise de rifampicine sur trois ou quatre doses, prendre des médicaments assurant un traitement symptomatique (comme de la métoclopramide pour contrer les vomissements) ou en dernier ressort, administrer la rifampicine avec de petites quantités d'aliments pour ne pas interrompre la prise du médicament. Bien que l'ingestion concomitante d'aliments réduise légèrement l'absorption de la rifampicine, il est préférable de reprendre la rifampicine.

- **Léthargie** : Rassurer.

- Coloration rouge ou orange des sécrétions biologiques (urine, larmes, sperme et sueur) : Rassurer.

B. Isoniazide et rifapentine

Tableau 6.3 : Prise en charge des éventuelles manifestations indésirables après un traitement par le protocole 3HP⁹

Manifestation indésirable	Arrêt et reprise envisagée avec prudence	Arrêt sans reprise
Syndrome de type grippal (poussées de fièvre, frissons et malaise, parfois avec céphalées, étourdissement ou douleur osseuse)	Si les symptômes sont légers et stables, poursuivre le traitement et surveiller étroitement	Si les symptômes sont modérés à sévères, envisager d'autres protocoles de TPT sans rifamycine (comme le protocole 6H)
Fièvre d'origine médicamenteuse seulement	Envisager une reprise du traitement si la fièvre reste inférieure à 39°C mais arrêter le traitement définitivement si la fièvre réapparaît	Si la fièvre est supérieure à 39°C après un épisode précédent de fièvre d'origine médicamenteuse
Nausées persistantes, vomissements fréquents et/ou épisodes persistants de selles molles et aqueuses	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer un traitement antiémétique ou antidiarrhéique • Envisager la reprise du protocole 3HP avec prudence après disparition des symptômes 	En cas de nausées, de vomissements ou de diarrhée nécessitant une réhydratation agressive
Réactions cutanées	<ul style="list-style-type: none"> • Éruption diffuse (pas de vésicule) • Éruption diffuse avec peu de vésicules 	En cas de nombreuses lésions bulleuses / d'ulcérations des muqueuses / de syndrome de Stevens Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique, contacter un spécialiste et employer des stéroïdes
Autres réactions d'hypersensibilité (hypotension, bronchospasmes aigus, conjonctivite, thrombocytopénie)	Évaluer le degré de gravité clinique des symptômes et s'ils sont graves, envisager d'autres protocoles sans rifamycine (6H) pour le TPT	
Hépatite (symptômes précoces de faiblesse, de fatigue, perte de l'appétit, nausées persistantes)	Concentrations d'alanine aminotransférases (ALAT) et d'aspartate aminotransférases (ASAT) moins de 5 fois la limite supérieure de la normale et absence de symptômes	<p>Concentrations d'ALAT/d'ASAT ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale en l'absence de symptômes</p> <p>Concentrations d'ALAT/d'ASAT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale en présence de symptômes</p>
Psychose	Examen psychiatrique, thérapie antipsychotique, pyridoxine	Attribuable à l'isoniazide
Convulsions	Suspendre la prise d'isoniazide jusqu'à disparition des convulsions, évaluer les causes possibles des convulsions (104)	Attribuables à l'isoniazide

⁹ La plupart des manifestations indésirables d'origine médicamenteuse associées aux protocoles HP sont légères, se résorbent spontanément et ne laissent pas de séquelles.

Veillez noter : Les rifamycines sont de puissants inducteurs enzymatiques et tout effet secondaire doit être évalué et pris en charge en même temps que d'éventuelles interactions médicamenteuses (voir plus loin dans ce chapitre).

C. Surveillance systématique : elle doit inclure la tolérance et l'observance. Rechercher les éléments suivants à chaque entrevue avec la personne sous TPT,

- Signes ou symptômes de tuberculose-maladie ("échappée" ou diagnostic manqué au début du TPT).
- Grossesse : interrompre le protocole 3HP, envisager un autre protocole pour le TPT (par exemple triple association à doses fixes d'isoniazide, de vitamine B6 et de cotrimoxazole).
- Manifestation indésirable : type, survenue et durée, gravité.
- Évaluer l'observance du traitement et apporter le soutien nécessaire : toute interruption de traitement doit avoir été discutée avec la personne concernée et la personne qui l'appuie dans son traitement et des interventions doivent être mises en place pour résoudre les problèmes d'observance.
- Autres maladies comme le paludisme.
- Examen physique approprié.
- Vérifier les médicaments pris (y compris les traitements habituels) pouvant interagir avec le TPT.
- Tests de la fonction hépatique (TFH) sur des personnes qui présentaient des niveaux de référence élevés ou lors d'une visite précédente ; avec antécédents de consommation régulière d'alcool. Les TFH systématiques ne sont pas indiqués lorsqu'un traitement préventif à l'isoniazide est administré pendant une grossesse, à moins qu'il y ait d'autres facteurs de risque d'hépatotoxicité.

Point important : Les TFH ne sont pas indiqués systématiquement avant de commencer un TPT. Les TFH de référence et de suivi ne sont nécessaires que si un risque est identifié, comme une anomalie dysfonctionnelle hépatique préexistante, une cirrhose du foie ou d'autres pathologies.

Les programmes nationaux doivent mettre un dispositif en place pour l'enregistrement systématique de toute manifestation indésirable signalée par des personnes sous TPT. Outre une prise en charge rapide, des réactions médicamenteuses indésirables suspectées ou confirmées doivent aussi être notifiées aux autorités nationales chargées de la pharmacovigilance, conformément à la réglementation. Il convient de procéder périodiquement à l'examen des dossiers de cas pour déterminer les types les plus fréquents de manifestations indésirables et adapter l'application des programmes en vue de les minimiser.

Interactions médicamenteuses

Les rifamycines et les ARV

Lorsque les rifamycines et les ARV sont administrés simultanément, l'effet de l'un de ces médicaments peut se trouver modifié dans l'organisme. Une interaction médicamenteuse peut intensifier ou diminuer l'action de l'un ou l'autre de ces médicaments, réduire son efficacité ou provoquer des manifestations indésirables. Les rifamycines sont de puissants inducteurs des enzymes métabolisantes, notamment les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ; elles peuvent donc perturber l'activité des médicaments qui dépendent de cette voie métabolique en accélérant leur élimination. La rifampicine en particulier est un puissant inducteur des enzymes 1A du CYP 450 hépatique (principalement les sous-familles 3A et 2C), de la glycoprotéine-P (P-gp) et de l'uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférase (UGT). De même, la rifapentine est un inducteur des enzymes du CYP450, en particulier des isoenzymes des CYP3A4, CYP2C8, et CYP2C9 (105). La rifampicine et la rifapentine ont la même activité d'induction

tandis que la rifabutine est un inducteur moins puissant. En conséquence, les rifamycines accélèrent le métabolisme de nombreux médicaments administrés simultanément, comme certains ARV. C'est pourquoi la co-administration de ces ARV et d'un médicament de la classe des rifamycines peut diminuer la biodisponibilité des ARV et accentuer le risque d'échec du traitement anti-VIH ou la résistance à ces traitements. Les ARV les plus touchés par l'induction du CYP 450 due aux rifamycines sont les inhibiteurs de la protéase (IP), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase (INSTI) (comme le dolutégravir) et les antagonistes compétitifs du récepteur CCR5 (comme le maraviroc). Les rifamycines et de nombreux autres médicaments présentés dans le **Tableau 6.4** se perturbent aussi mutuellement. Une décision clinique pertinente est donc indispensable lorsque ces médicaments doivent être administrés simultanément avec un TPT contenant de la rifamycine, soit en évitant ces protocoles soit en ajustant la dose des autres médicaments (106).

En général, il faut être prudent lorsqu'on prescrit des protocoles thérapeutiques contenant de la rifampicine et de la rifapentine à des personnes vivant avec le VIH et traitées par ARV. Ces protocoles ne doivent pas être administrés aux personnes vivant avec le VIH et suivant un protocole contenant des inhibiteurs de la protéase ou de la névirapine. Même s'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose lorsqu'on administre de la rifampicine en association avec l'éfavirenz, la dose de dolutégravir doit être augmentée jusqu'à 50 mg deux fois par jour pour les adultes lorsqu'il est administré simultanément avec la rifampicine (107). Cette dose est bien tolérée et tout aussi efficace dans la suppression de la charge virale et dans la restauration des lymphocytes CD4+, comparé à l'éfavirenz (108). Le protocole 3HP peut être administré aux personnes traitées par un TARV contenant de l'éfavirenz sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose (109). L'administration de rifapentine en association avec le raltégravir est également sans risque et bien tolérée (110).

Co-administration de rifapentine et de dolutégravir

Même si l'on sait que la rifapentine administrée une fois par semaine réduit l'activité du dolutégravir, la concentration sanguine du dolutégravir reste supérieure aux concentrations cibles pour la suppression de la charge virale chez les adultes qui prennent ces deux médicaments. Une étude a montré qu'il est peu probable qu'une réduction de la concentration du dolutégravir (même de 75 à 80 %) soit significative d'un point de vue clinique car même une dose de 10 mg de dolutégravir prise une fois par jour (simultanément au squelette d'un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI)) produit des taux élevés de suppression de la charge virale sur 96 semaines, comme le protocole contenant de l'éfavirenz (111). Le dolutégravir peut donc être administré simultanément avec la rifapentine en prise hebdomadaire sans aucune modification de dose.

On a démontré aussi que l'administration concomitante de ces médicaments était globalement sans risque. Des essais de phase I/II du protocole 3HP et du dolutégravir chez des adultes infectés par le VIH avec une charge virale supprimée ont montré une bonne tolérance et le maintien d'une charge virale indétectable. Aucune manifestation indésirable de grade 3 n'a été signalée et selon les conclusions, il n'était pas nécessaire d'ajuster la dose de dolutégravir chez les adultes vivant avec le VIH et sous un TARV contenant du dolutégravir (112).

Toutefois, d'autres études de pharmacocinétique doivent être menées sur le protocole thérapeutique 3HP administré simultanément avec d'autres médicaments, en particulier des inhibiteurs de la protéase (IP) boostés et le ténofovir alafénamide, notamment aux femmes enceintes et aux enfants. Des études sont en cours pour évaluer les concentrations de dolutégravir associées à la prise quotidienne de rifapentine et la nécessité d'ajuster la dose de dolutégravir avec le protocole 1HP pour adultes et enfants. (ACTG 5372).

Différentes options d'ARV pour l'administration concomitante d'un TPT contenant un médicament de la classe des rifamycines.

Une modification d'un TARV pour l'adapter à un certain protocole de TPT doit être réalisée avec la plus extrême prudence. Le clinicien doit sérieusement peser les risques et les avantages d'une telle modification car des changements fréquents dans un TARV entraînent une perte de contrôle virologique et doivent donc être évités dans la mesure du possible, en particulier lorsque la charge virale de la personne est supprimée par le TARV en cours. De plus, il n'est pas idéal de passer à un TARV contenant de l'éfavirenz dans de nombreuses régions enregistrant des taux élevés de résistance aux INNTI (notamment dans de nombreuses régions de l'Afrique subsaharienne). Globalement, un TARV réussi doit être prioritaire dans la décision sur le choix du protocole de TPT. Les options suivantes existent si l'on envisage de changer le protocole de TARV pour une utilisation compatible avec un TPT contenant un médicament de la classe des rifamycines.

- La plupart des inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et des inhibiteurs de fusion ne perturbent pas de manière significative l'activité des médicaments de la classe des rifamycines.
- Les données pharmacocinétiques ne font pas apparaître d'interactions significatives entre la rifapentine et l'éfavirenz de la classe des INNTI (113–115) et le raltégravir de la classe des INTI (110).
- Aucune interactions médicamenteuse significative n'est signalée dans l'utilisation de la rifapentine avec des TARV contenant de l'abacavir (ABC), de l'emtricitabine (FTC), du ténofovir disoproxil fumarate (TDF), de la lamivudine (3TC) ou de la zidovudine (AZT). Les protocoles contenant de l'éfavirenz ou du raltégravir utilisés en association avec soit l'ABC/3TC ou le TDF/FTC peuvent être utilisés avec le protocole 3HP.

Le ténofovir alafénamide fait notablement exception car étant un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), il peut en résulter une exposition médicamenteuse inacceptablement faible due à un médicament de la classe des rifamycines comme la rifapentine. Il convient donc d'éviter l'administration concomitante de ténofovir alafénamide et de rifapentine jusqu'à ce que l'on dispose de suffisamment de données pour appuyer leur utilisation simultanée (116). Fait notable, l'administration concomitante de ténofovir alafénamide et de rifampicine produit des concentrations intracellulaires semblables du médicament actif, le ténofovir diphosphate (TDF-DP) comme le TDF administré seul, ce qui suggère que cette association pourrait être utilisée mais les données cliniques susceptibles de le confirmer sont rares (117).

Isoniazide

L'isoniazide est connu pour être un inhibiteur de certaines enzymes du cytochrome P450. La co-administration d'isoniazide et de médicaments subissant une biotransformation au travers de ces voies métaboliques peut réduire leur élimination, augmentant de ce fait la concentration/l'exposition du médicament. C'est pourquoi il peut être indispensable d'ajuster les dosages de médicaments métabolisés par ces enzymes lors d'un début ou d'une interruption simultanée de traitement pour maintenir les taux sanguins thérapeutiques au niveau optimal. On a signalé que l'isoniazide inhibait le métabolisme des médicaments suivants : éfavirenz, anticonvulsivants, benzodiazépines, halopéridol, kétoconazole, théophylline et warfarine. On ne connaît pas l'impact des effets concurrents de la rifampicine et de l'isoniazide sur le métabolisme de ces médicaments mais les effets inducteurs de la rifampicine tendent à prédominer. Des interactions médicamenteuses semblables des rifamycines sont résumées dans le Tableau 6.4.

Tableau 6.4 : Interactions médicamenteuses courantes entre isoniazide et rifamycines

Classe du médicament	Exemples	L'isoniazide inhibe le métabolisme et augmente les taux sanguins	Les rifamycines accélèrent le métabolisme et diminuent les taux sanguins ¹⁰
Antiarythmiques	Disopyramide/ mexilétine/ quinidine/tocainide		↓
Antibiotiques	Chloramphénicol/ clarithromycine/ dapsone/ doxycycline/ fluoroquinolones		↓
Anticoagulants	Warfarine	↑	↓
Anticonvulsivants	Phénytoïne	↑ (Phénytoïne, carbamazépine, primidone, acide valproïque)	↓
Antidépresseurs	Amitriptyline/ nortriptyline	↑ Certains ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	↓
Antipaludéens		↑ Halofantrine	↓ Quinine
Antipsychotiques	Halopéridol	↑	↓
Antiviraux		↑ Ritonavir (ARV) ↑ Éfavirenz	↓ IP, INNTI ↓ Névirapine avec rifampicine
Antifongiques azolés	Fluconazole/ itraconazole/ kétoconazole	↑	↓
Barbituriques	Phénobarbital		↓
Benzodiazépines	Diazépam	↑ Diazépam, triazolam	↓
Bétabloquants	Propranolol		↓
Inhibiteurs des canaux calciques	Diltiazem/ nifédipine/ vérapamil		↓

¹⁰ Pour de nombreux agents, l'amplitude peut dépendre de la dose quotidienne des rifamycines comparé à une dose hebdomadaire (rifapentine).

Classe du médicament	Exemples	L'isoniazide inhibe le métabolisme et augmente les taux sanguins	Les rifamycines accélèrent le métabolisme et diminuent les taux sanguins ¹⁰
Glycosides cardiotoniques	Digoxine		↓
Corticostéroïdes	Prednisone		↓
Fibrates	Clofibrate		↓
Agents hypoglycémiant oraux	Sulfonylurées		↓
Contraceptifs hormonaux/progestines	Éthinyl oestradiol/lévonorgestrel		↓ (Rifapentine)
Immuno-suppresseurs	Cyclosporine/tacrolimus		↓
Méthylxanthines	Théophylline	↑	↓
Analgésiques narcotiques	Méthadone	↑ Acétate de lévométhyldate	↓
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5)	Sildénafil		↓ (Rifapentine)
Préparations à base d'extraits thyroïdiens	Lévothyroxine		↓

Points importants :

- La coadministration d'ARV couramment utilisés et d'un TPT est sans risque et des variantes sont disponibles lorsque l'on suspecte qu'une faible exposition aux ARV est due à une interaction médicamenteuse.
- Il convient d'être prudent lorsqu'une personne recevant un TPT est aussi traitée pour une comorbidité.
- Lorsqu'elles reçoivent un TPT contenant un médicament de la classe des rifamycines, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent utiliser en supplément un contraceptif barrière pour éviter une grossesse.

TPT contenant un médicament de la classe des rifamycines et traitement antipaludique

La rifampicine et d'autres médicaments de la classe des rifamycines étant de puissants inducteurs du CYP3A4, diminuent l'exposition à la quinine chez les adultes sous traitement antipaludique, ce qui aboutit à un taux de recrudescence cinq fois supérieur (64). De même, leur administration concomitante avec la méfloquine entraîne une baisse de l'exposition à la méfloquine trois fois plus importante. Une diminution semblable dans les niveaux d'exposition a été signalée lors de la co-administration de rifampicine et d'artéméther, de dihydroartémisinine et de luméfantine (diminution respectivement 9, 6 et 3 fois plus importante). On ne dispose pas de suffisamment de données probantes pour modifier les recommandations actuelles sur le dosage en mg/kg de poids corporel de ces antipaludéens ; il faut donc surveiller étroitement le risque plus élevé de recrudescence. Les recommandations suivantes peuvent être appliquées jusqu'à ce que des données clairement probantes soient disponibles sur les façons d'améliorer l'exposition aux antipaludéens :

- Si le paludisme est diagnostiqué chez une personne qui n'est pas encore sous un TPT comportant un médicament de la classe des rifamycines, l'épisode palustre doit être considéré prioritaire et traité en premier.
- Si le paludisme est diagnostiqué chez une personne recevant un TPT comportant un médicament de la classe des rifamycines, le traitement antipaludique doit commencer simultanément avec une surveillance clinique, conformément aux directives nationales pour s'assurer que le paludisme est guéri. On ne dispose pas de suffisamment de données probantes pour indiquer que les doses de TPT ou d'ACT (association médicamenteuse comportant de l'artémisinine) doivent être ajustées.
- Si l'on constate une récurrence chez une personne recevant un TPT, un traitement antipaludique doit être repris conformément aux directives nationales. Le traitement préventif doit être suspendu uniquement si le nouveau traitement antipaludique comporte aussi des médicaments dont on connaît les interactions avec les rifamycines. Le TPT pourra reprendre dès que l'épisode palustre aura pris fin.
- Si une personne présente les critères de diagnostic d'un cas sévère de paludisme (altération de la conscience, hypoglycémie, taux élevé de bilirubine/ictère, saignements, anémie, insuffisance rénale et parasitémie supérieure à 10 %) le TPT doit être suspendu et la personne doit être traitée d'urgence conformément aux directives nationales. Le TPT ne sera repris que lorsque l'épisode palustre aura pris fin.

Pendant combien de temps un TPT protège-t-il une personne ?

La durée de la protection contre la tuberculose dépend à la fois de la puissance du protocole du TPT pour stériliser l'infection tuberculeuse et du risque de réinfection à la suite du traitement. Une infection tuberculeuse insuffisamment traitée en raison d'un protocole moins puissant ou d'une mauvaise observance du traitement peut récidiver et évoluer vers une tuberculose-maladie.

Les personnes vivant avec le VIH sont exposées à un risque élevé de récurrence de l'infection tuberculeuse et, une fois infectées, au risque d'évolution vers la tuberculose-maladie. Avant l'introduction des TARV, plusieurs études ont constaté une escalade du risque de tuberculose à la suite d'un TPT dans des pays supportant une lourde charge de tuberculose et, au contraire, une protection plus durable dans les pays où la charge de la tuberculose est faible ou modérée, avec une baisse de la mortalité et de l'incidence des cas de tuberculose. Des essais récents réalisés dans une période où les TARV étaient accessibles à grande échelle cependant, ont conclu que la protection assurée par le TPT même dans des zones à forte charge de tuberculose, pouvait durer aussi longtemps que dans les pays où la charge de la tuberculose est faible ou modérée.

- En Côte d'Ivoire, où l'incidence des cas de tuberculose a été déclarée récemment de 159 cas pour 100 000 habitants, un traitement préventif à l'isoniazide pendant six mois a eu un effet protecteur notable puisque la mortalité a baissé chez les personnes infectées par le VIH qui avaient commencé un TARV même lorsque la numération des CD4 était élevée, et l'effet protecteur a duré pendant six années (118).
- Au Brésil (prévalence moyenne de la tuberculose), le traitement préventif à l'isoniazide a considérablement réduit le risque de tuberculose chez les patients infectés par le VIH dont le test cutané à la tuberculine a été positif. Un traitement de six mois à l'isoniazide a réduit le risque de tuberculose pendant plus de sept années, contrairement aux résultats d'études menées dans des pays d'Afrique à forte charge de morbidité où l'incidence des cas de tuberculose a augmenté immédiatement à la suite d'un traitement préventif à l'isoniazide (119,120).
- De récentes études menées au Myanmar et en Indonésie (forte charge de tuberculose) ont confirmé la longue durée de la protection obtenue par un traitement préventif à l'isoniazide de six mois chez les personnes vivant avec le VIH. Au Myanmar, un traitement préventif à l'isoniazide intégralement achevé a considérablement réduit le risque de tuberculose-maladie et de décès pendant huit années. En Indonésie, l'effet protecteur a duré plus de cinq ans (121,122).
- Au cours de l'essai BRIEF-TB (97 % de participants issus de pays à lourde charge de tuberculose), l'incidence des cas de tuberculose à la suite d'un TPT complet comportant une association d'isoniazide et de rifapentine pendant un mois ou un protocole d'isoniazide seul pendant neuf mois est restée stable tout au long des trois années de suivi de l'essai. Dans cet essai, presque toutes les personnes vivant avec le VIH ont reçu un TARV. (54). Parmi les sujets qui sont des contacts domestiques de patients tuberculeux recevant un TPT dans la période précédant l'infection à VIH, il a été démontré qu'un traitement préventif à l'isoniazide avait un effet protecteur de longue durée même dans les pays enregistrant des taux très élevés de tuberculose-maladie.
- Dans les années 60, les services de santé publique des États-Unis d'Amérique ont parrainé plusieurs études pour évaluer l'efficacité d'un traitement préventif à l'isoniazide. Ces études ont porté, en Alaska, sur un large groupe de personnes à risque de tuberculose du fait d'un contact récent ou antérieur avec un patient atteint de tuberculose pulmonaire (123). En 1958, 2 % de la population dans cette zone était déclarée tuberculeuse et une étude à la tuberculine a révélé un taux annuel moyen d'infection tuberculeuse de 8 %. Ces niveaux sont parmi les niveaux les plus élevés jamais déclarés, encore plus que dans les pires contextes de transmission, comme dans les mines d'Afrique du Sud, où ces niveaux étaient estimés de 4,2 % en 2005 (124). Les participants ont reçu 300 mg par jour d'isoniazide ou 5 mg/kg pour les enfants ou un placebo équivalent pendant une année. Un suivi actif a été réalisé pendant deux ans et a été suivi de notifications passives pendant les dix années suivantes. Les données de suivi d'une étude réalisée dans 28 villages et deux pensionnats en Alaska à partir de 1958 ont montré que l'effet protecteur de l'isoniazide avait persisté pendant 19 ans (125). Le calcul ayant déterminé qu'un traitement préventif de six à neuf mois était optimal était dérivé des données de suivi de cette étude et d'une étude de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires qui avait conclu que l'administration d'isoniazide pendant plus de neuf mois n'avait pas amélioré l'efficacité du traitement (69,126).
- Un examen systématique publié en 1999 (127) a permis de réaffirmer l'efficacité de l'isoniazide pour prévenir le développement d'une tuberculose-maladie parmi environ 60 % des individus dans divers groupes à risque, notamment des sujets contacts dans les familles. Un cas de tuberculose-maladie a été évité pendant cinq ans pour 35 sujets contacts domestiques récents d'un patient tuberculeux ayant donné un résultat positif au test cutané à la tuberculine et auxquels on a prescrit un traitement à l'isoniazide de six mois.

Quand faut-il répéter ou relancer un TPT ?

On ne dispose à ce jour d'aucune donnée probante sur l'utilité de répétitions d'un TPT. C'est la raison pour laquelle les lignes directrices 2020 de l'OMS sur les TPT ne recommandent pas particulièrement la répétition d'un TPT. Cependant, dans des contextes de forte transmission de tuberculose (telle

que définie par les autorités locales) un traitement de 36 mois à l'isoniazide (comme indicateur pour une thérapie à vie) est recommandé aux personnes vivant avec le VIH (voir la recommandation ci-dessous). L'un des domaines prioritaires de la recherche dans ce type de contextes doit permettre de déterminer s'il est nécessaire de répéter les traitements par protocoles de courte durée et si oui, à quelle fréquence.

Recommandation de l'OMS :

18. Dans les régions où la transmission de la tuberculose est intense, les adultes et les adolescents vivant avec le VIH et dont le test de dépistage de l'infection tuberculeuse latente est positif ou non connu mais pour lesquels une tuberculose-maladie est improbable doivent recevoir un traitement préventif à l'isoniazide (TPI) chaque jour pendant au moins 36 mois. Un TPI doit être administré pendant 36 mois, que la personne soit sous TARV ou non et indépendamment de son degré d'immunosuppression, des antécédents de traitement antituberculeux et d'une grossesse dans des régions considérées enregistrer une forte transmission de tuberculose telle que définie par les autorités nationales.

Un essai pragmatique randomisé (WHIP3TB) réalisé parmi des personnes vivant avec le VIH et sous TARV en Éthiopie, au Mozambique et en Afrique du Sud et achevé fin 2019, a consisté à comparer l'efficacité du protocole thérapeutique 3HP administré en une seule fois (N=1802) ou deux fois (N=1808) sur 14 mois à l'efficacité d'un seul traitement utilisant le protocole 6H (N=404). L'achèvement du traitement était meilleur avec le protocole 3HP qu'avec le 6H. Un suivi de 24 mois après randomisation a montré la même incidence des cas de tuberculose, la même incidence des cas de tuberculose résistante à la rifampicine et les mêmes taux de mortalité parmi les participants recevant le protocole 3HP en une ou deux fois ; on a pu en déduire que le protocole 3HP protège les personnes vivant avec le VIH et recevant un TARV dans les régions à forte transmission de tuberculose et que la répétition de ce traitement chaque année n'en a pas amélioré les bienfaits (128). Il sera important d'assurer un suivi de plus longue durée de cet essai pour comprendre la durée de cet effet.

Une répétition du TPT doit toutefois être envisagée pour les personnes VIH-positives ou VIH-négatives qui ont achevé auparavant un TPT mais qui se sont trouvées par la suite en contact domestique ou étroit avec un patient tuberculeux. Puisque les tests disponibles actuellement (TCT ou IGRA) ne donnent pas de résultats négatifs après un TPT complet, ils ne peuvent pas être utilisés pour déterminer l'admissibilité de ces personnes à une répétition du TPT en cas de nouvelle exposition ou de réinfection. Il convient donc de procéder à une évaluation soigneuse de l'intensité de l'exposition et du rapport entre bienfaits et méfaits pour orienter la décision de répéter le TPT.

Il peut être nécessaire de relancer un TPT après une longue interruption du traitement. Le **chapitre 5 (Tableau 5.3)** et le **chapitre 7 (Tableau 7.1)** proposent plusieurs seuils pour identifier les échecs dans le suivi de différents protocoles thérapeutiques fondés sur les critères appliqués dans les essais. C'est là un autre domaine dans lequel nous manquons de données factuelles fiables sur "l'annulation" de l'interruption du protocole.

Un TPT peut-il entraîner une pharmacorésistance ?

L'une des préoccupations exprimées le plus souvent en relation avec un TPT utilisé à grande échelle est le risque de propagation d'une pharmacorésistance. Et à ce jour, aucune donnée probante très fiable n'a pu étayer de telles préoccupations (58). Les multiples essais réalisés ne sont pas parvenus à trouver des preuves scientifiques d'une association marquée entre une pharmacorésistance de la tuberculose et l'utilisation d'isoniazide ou d'une rifamycine dans les TPT (129,130). De telles préoccupations ont effectivement privé d'innombrables habitants des bienfaits d'une intervention pouvant être d'importance vitale. Dans la plupart des cas, la pharmacorésistance découle de

traitements antituberculeux insuffisants. L'augmentation d'une pharmacorésistance est improbable si les programmes se conforment aux bonnes pratiques de TPT, en d'autres termes si le TPT est administré à des personnes indemnes de tuberculose-maladie. Les sujets atteints d'infection tuberculeuse sont porteurs d'un petit nombre de bactéries à réplication lente et il y a donc un faible risque de sélection de souches pharmacorésistantes pour un TPT (129). Au contraire, un TPT peut effectivement diminuer la charge globale de tuberculose-maladie et réduire ainsi le nombre de personnes susceptibles de recevoir un traitement antituberculeux insuffisant qui favorise l'émergence et la propagation d'une tuberculose MR.

Avant de lancer un TPT, l'éventualité d'une tuberculose-maladie doit être exclue au moyen des outils disponibles et un suivi régulier doit être assuré pour favoriser l'observance du TPT et l'identification précoce des symptômes de la tuberculose en cours de traitement. Il est possible aussi de renforcer la surveillance d'une pharmacorésistance chez les personnes qui développent une tuberculose confirmée par analyses microbiologiques pendant ou après un TPT.

Point important : La croyance répandue que l'utilisation du TPT à grande échelle favorise la pharmacorésistance n'est étayée par aucune donnée factuelle fiable et constitue le type d'obstacles qui empêchent les populations vulnérables d'accéder à des interventions capables de les protéger ainsi que leur communauté d'une tuberculose-maladie et de décès qui pourraient être évités.

Résistance à l'isoniazide à la suite d'un TPI

Dans un examen systématique de 13 études publiées depuis 1951 qui ont porté sur 18 095 personnes sous TPI et sur 17 985 cas témoins, rien ne suggérait un risque accru de tuberculose résistante à l'isoniazide à la suite d'un TPI ; ces résultats étaient semblables après stratification sur le VIH (129). De plus, dans la cohorte de l'étude de Thibela en Afrique du Sud, les pourcentages d'épisodes de tuberculose avec pharmacorésistance chez des patients ayant reçu un TPI n'étaient pas si différents des pourcentages obtenus dans les groupes témoins (131).

Résistance aux rifamycines à la suite d'un TPT

Une analyse de six essais contrôlés randomisés sur des protocoles de TPT contenant un médicament de la classe des rifamycines comparés à un groupe témoin ou à un groupe sous placebo a montré que la survenue de cas résistants à la rifampicine était de 0,09 % parmi 6808 sujets recevant un TPT comportant un médicament de la classe des rifamycines contre 0,01 % parmi 7415 sujets recevant d'autres protocoles (RR = 3,45, IC de 95 % (0,72–16,56) ; P = 0,12) (130). Dans trois de ces études dans lesquelles des TPT intermittents contenant un médicament de la classe des rifamycines ont été utilisés, deux cas de résistance à la rifampicine ont été trouvés parmi les 4673 sujets sous protocole intermittent contenant un médicament de la classe des rifamycines comparé à un cas de résistance à la rifampicine parmi 4427 sujets sous protocoles témoins (RR = 3,89 ; IC de 95 % (0,44–34,56) ; P = 0,22). Dans les essais sous placebo, aucun cas de résistance à la rifampicine n'a été trouvé parmi les participants recevant des protocoles comportant un médicament de la classe des rifamycines tandis que plusieurs cas de résistance à la rifampicine sont survenus dans le groupe sous placebo (RR 0,20 ; IC de 95 % (0,02–1,66)) (130).

Un traitement préventif de la tuberculose complet offre le maximum d'avantages. Les pouvoirs publics et les donateurs doivent favoriser l'éducation des patients et de leurs familles et fournir un appui au traitement préventif de la tuberculose.

Il est temps d'investir et de mettre en place des systèmes d'appui aux patients pour qu'ils prennent le TPT jusqu'au bout



Chapitre 7. Observance d'un traitement préventif de la tuberculose

Point de décision sur les stratégies favorisant l'observance d'un TPT

Quelles stratégies les programmes nationaux devraient-ils adopter pour assurer l'observance des protocoles prescrits par quiconque commence un TPT ?

L'observance d'un traitement est un comportement complexe influencé par de nombreux facteurs tels que la motivation personnelle, les croyances sur la santé, les risques et bienfaits des traitements, les comorbidités, les demandes concurrentes en conflit avec la prise de médicaments, l'environnement familial, la complexité des protocoles thérapeutiques, la toxicité des médicaments, la confiance vis-à-vis du prestataire de soins et les relations avec lui (58). Des stratégies efficaces centrées sur la personne destinées à promouvoir l'observance des TPT pourraient inclure les composants suivants :

- Respecter la **confidentialité** en recherchant l'engagement d'une personne à aller au bout du TPT avant de le commencer.
- S'assurer que la **personne comprend** le rôle des options du protocole d'un TPT et la durée nécessaire pour l'achever en vue d'obtenir la protection maximale. Fournir les supports d'information dans la langue maternelle et au niveau d'alphabétisation de la personne concernée.
- Impliquer les **membres de la famille et le personnel soignant** dans l'éducation sanitaire dans la mesure du possible. Les enfants se déplacent souvent entre domiciles et établissements de santé ; il peut être utile de faire participer d'autres membres de la famille et d'autres soignants au soutien à l'observance.
- **Renforcer les messages éducatifs de soutien** à chaque entrevue pendant le traitement.
- Transmettre des informations claires sur les **réactions indésirables aux médicaments ("effets secondaires") et sur les événements incitant à décider d'interrompre le traitement au bon moment** et contacter l'agent de soins de santé.
- Inviter à poser des **questions** pour obtenir des éclaircissements et apporter des réponses simples et claires. Transmettre un numéro de téléphone pour poser d'autres questions ou si l'on a besoin de contacter les services de santé pour obtenir des conseils.
- Élaborer un **plan d'aide à l'observance personnel** avec l'aide d'un membre de la famille, d'un soignant ou d'un agent de santé en fonction du protocole thérapeutique administré (**Encadré 7.1**).

Les interventions destinées à permettre une meilleure observance et l'achèvement du traitement doivent être adaptées aux besoins particuliers des groupes à risque et au contexte local. Il est important de reconnaître que la protection obtenue par un TPT dépend du degré d'observance de ce traitement. Cependant, les préoccupations relatives à une parfaite observance ne doivent pas faire obstacle à l'administration d'un TPT. Dans ses lignes directrices 2017 sur le traitement de la tuberculose pharmacosensible, l'OMS propose plusieurs interventions d'aide à l'observance qui pourraient être

appliquées à un TPT, notamment l'emploi de technologies numériques (74). De même, la meilleure pratique de soins aux patients tuberculeux préconisée par L'Union inclut des mesures de soutien visant à améliorer l'observance d'un TPT (732). Un examen systématique réalisé pour l'élaboration de recommandations antérieures de l'OMS sur le TPT a donné des résultats peu concluants sur la question de savoir si l'observation directe pouvait améliorer l'observance et l'achèvement du traitement comparé à l'administration du traitement par le patient lui-même. (49).

Messages de soutien pour améliorer l'observance et l'achèvement d'un traitement

L'acceptation d'un TPT par une personne à risque est souvent influencée par les informations données par les conseillers, le personnel infirmier, les médecins, les pharmaciens et d'autres membres du personnel de santé. Pour aider les personnes à bien saisir la raison d'être du TPT, leur expliquer les bienfaits qu'il apporte, à savoir :

- Le TPT peut empêcher la tuberculose-maladie de se développer ultérieurement. Sans traitement, la tuberculose-maladie peut conduire à une longue période de maladie grave, endommager définitivement des organes et aboutir à un décès prématuré.
- Il est particulièrement important que les personnes présentant les pathologies suivantes prennent un TPT pour réduire le risque de développer une tuberculose-maladie :
 - Les personnes présentant une infection tuberculeuse récente comme les sujets contacts de patients atteints de tuberculose-maladie, en particulier les enfants de moins de cinq ans,
 - Les personnes positives pour le VIH ou présentant d'autres pathologies qui affaiblissent l'immunité,
 - Les personnes prenant des médicaments pouvant affaiblir leur immunité comme les anti-TNF et les stéroïdes.
- Les TPT constitués de nouveaux médicaments qui raccourcissent sa durée ne dépassent pas trois mois et sont désormais recommandés par l'OMS, tandis qu'une tuberculose-maladie nécessite au moins six mois de traitement avec quatre médicaments pour commencer.

Les prestataires doivent aussi informer les personnes sur les risques associés à un TPT et sur la probabilité de leur survenue (**Chapitre 6**). Une personne sous TPT ne doit pas oublier que :

- La coloration rouge des urines et d'autres liquides biologiques lorsque la personne suit un protocole thérapeutique constitué de 3HR/3HP/1HP/4R est un effet normal d'une thérapie comportant un médicament de la classe des rifamycines et est sans danger.
- Parmi les fréquentes réactions indésirables aux médicaments, on peut citer les troubles gastro-intestinaux, les symptômes de type grippal, une atteinte hépatique (hépatotoxicité) ou une éruption cutanée.
- Les personnes sous TPT doivent être alertées sur :
 - Les premiers signes d'hépatotoxicité que sont la faiblesse, la fatigue, la perte d'appétit, des nausées persistantes. Lorsqu'ils sont identifiés précocement, les signes d'hépatotoxicité sont réversibles et sans séquelles définitives. Les signes tardifs d'hépatotoxicité sont une douleur hépatique à la palpation, une hépatomégalie et un ictère.
 - Des symptômes de type grippal et d'autres symptômes aigus apparaissant peu après la prise d'une dose de TPT comportant de la rifapentine (le plus souvent après la troisième dose), une éruption, une douleur ou un engourdissement des mains et des pieds.

Si une personne sous TPT constate l'un ou l'autre des symptômes mentionnés ci-dessus ou un changement dans sa situation sanitaire, elle doit contacter un prestataire de soins de santé pour demander conseil et ne poursuivre le traitement préventif que si on lui conseille de le faire.

En outre, les personnes sous TPT doivent comprendre que :

- **Une tuberculose-maladie peut se développer alors qu'un TPT est en cours**
 - Si l'on s'efforce généralement d'exclure toute éventualité de tuberculose-maladie parmi un ensemble de symptômes avant de commencer un TPT, les personnes sous TPT doivent être vigilantes car elles peuvent toujours développer une tuberculose-maladie tout en étant sous traitement.
 - Si elles commencent à tousser, perdent du poids sans raison, ont de la fièvre et des suees nocturnes, elles doivent immédiatement prévenir le prestataire et se soumettre à des tests de dépistage de la tuberculose-maladie. Chez les plus jeunes enfants, d'autres signes non spécifiques comme un retard de développement, plus envie de jouer et moins d'appétit doivent être surveillés de près car ils peuvent être les premiers indicateurs d'une tuberculose-maladie.
- **Une grossesse peut commencer pendant un TPT**
 - Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser des méthodes de contraception barrière tout en prenant un TPT.
 - Les données sur l'innocuité pouvant être exploitées pour des protocoles contenant de la rifapentine en cours de grossesse restent rares. En cas de grossesse pendant la prise du protocole 3HP ou 1HP, il sera préférable de passer à un TPT consistant à prendre de l'isoniazide une fois par jour pendant six mois.
 - La triple association à doses fixes d'isoniazide, de cotrimoxazole et de vitamine B6 peut être utilisée dans un TPT administré à des femmes enceintes ou allaitantes infectées par le VIH en même temps que des soins de support et une surveillance.

Obstacles possibles à l'observance d'un traitement

De nombreux facteurs influent sur l'observance d'un protocole thérapeutique recommandé. Toute non-observance doit être identifiée et prise en compte le plus tôt possible. Les facteurs ci-dessous doivent être considérés comme des obstacles possibles à l'observance d'un TPT chez les adultes :

- Les heures d'ouverture du dispensaire sont incompatibles avec l'emploi du temps de la personne
- Des priorités concurrentes comme le travail, l'école, devoir s'occuper d'enfants ou de personnes âgées
- Les temps d'attente très longs au dispensaire
- Le coût des consultations au dispensaire (transport, temps, perte du travail)
- Informations erronées ou insuffisantes sur :
 - l'infection tuberculeuse
 - le protocole thérapeutique
 - la tuberculose-maladie
- Une stigmatisation réelle ou perçue liée à l'infection tuberculeuse, à la tuberculose-maladie et au traitement
- Les croyances et pratiques en matière de santé
- La conviction qu'un TPT est plus nuisible qu'utile
- Les problèmes liés au traitement :
 - des pathologies coexistantes
 - l'utilisation concomitante d'autres médicaments, conventionnels ou autres ou de compléments alimentaires pouvant contrecarrer l'observance du traitement ou l'efficacité des médicaments
 - les réactions indésirables aux médicaments et des antécédents de réactions d'intolérance aux médicaments
 - la consommation d'alcool pendant le traitement
 - la difficulté à se souvenir si la dose est quotidienne ou hebdomadaire
 - des pratiques religieuses comme le jeûne.

Stratégies pour améliorer l'observance et l'achèvement d'un traitement

Pour améliorer les chances d'observer et d'achever le traitement, il convient d'envisager ce qui suit lorsque l'on dispense des conseils à des personnes recevant un TPT.

- Explorer et démontrer la compréhension qu'a un individu sur la tuberculose, le TPT et obtenir l'appui des membres de la famille ou d'un compagnon dans une situation semblable (le «compagnon dans le traitement»)
- Expliquer qu'il est important de prendre le traitement à heures fixes dans la journée selon le calendrier ou le nombre de fois par jour chaque semaine (protocole 3HP). L'heure exacte importe peu mais elle permet de se souvenir plus facilement si la même heure est retenue.
- Expliquer qu'il est important d'achever le traitement dans son intégralité pour obtenir une protection optimale contre la tuberculose.
- En cas de réactions indésirables aux médicaments, même légères, souligner qu'il est important d'en informer le prestataire et de lui demander des soins. Dans la plupart des cas, un traitement des symptômes suffira sans qu'il soit nécessaire d'interrompre ou de reporter le TPT.
- Prendre tous les médicaments ensemble en une seule fois et ne pas répartir la dose sur plusieurs heures ou plusieurs jours. Les comprimés peuvent être séparés si la dose entière peut être prise dans les 30 minutes.
- Utiliser des rappels pour aider le patient à prendre son traitement régulièrement, comme des événements quotidiens ou hebdomadaires.
 - Les rappels électroniques sur téléphones portables : SMS bidirectionnels et messages vocaux peuvent améliorer la communication avec l'aidant, en cas de suspicion de toxicité par exemple.
 - Prendre le traitement pendant l'un des repas ou avant de dormir chaque nuit (traitement quotidien) ou au moment de la prière les dimanche/samedi/vendredi (traitement hebdomadaire).
 - Éviter de dépendre d'une émission de télévision ou de radio pour se souvenir du moment où il faut prendre une dose car un programme peut être déplacé à un autre moment ou changé de créneau horaire ou il peut y avoir des coupures d'électricité.

Options pouvant être utilisées pour aider à l'observance du traitement

- Faire correspondre la délivrance du TPT et son suivi avec les services de lutte antituberculeuse/anti-VIH ou autres services que la personne peut recevoir simultanément, notamment l'utilisation de modèles de prestation de services différenciée en matière de VIH et des conseils dispensés à des fins de motivation par l'intermédiaire de prestataires formés à cet effet.
- Identifier une personne qui accompagnera le patient dans son traitement, un membre de la famille, un voisin ou un collègue par exemple.
- Enregistrer des informations supplémentaires sur la personne sous TPT – comme le numéro de téléphone des sujets contacts à domicile, au travail et les numéros de téléphones portables, les adresses électroniques ainsi que les noms et coordonnées des amis proches ou de parents vivant dans la même ville ou dans le même pays – en ayant obtenu des prestataires qu'ils s'engagent clairement à respecter la confidentialité des informations. La personne accompagnant le patient dans son traitement doit être conseillée de façon approfondie sur les soins et sur l'encadrement bienveillant qui sera assuré.
- Programmer des entrevues avec des personnes dont le traitement a été interrompu ou qui manquent souvent leurs rendez-vous pour se réapprovisionner en médicaments. Des technologies numériques d'aide à l'observance, comme les contrôleurs électroniques de traitement (piluliers équipés de cartes SIM) et les thérapies sous observation par vidéo peuvent aider à assurer l'observance du traitement lorsque des rendez-vous en présence du patient ne sont pas possibles.
- Proposer des mesures d'incitation pour encourager ou motiver les personnes dépendantes de règles d'acceptation dans le contexte du pays et selon la disponibilité de fonds (comme des bons pour téléphoner, des bons de réduction chez les grossistes, des colis ou suppléments alimentaires).

Même si ces mesures sont déjà appliquées couramment, leur lien avec une amélioration de l'observance n'a pas été clairement démontré (733).

- Offrir des aides comme le remboursement des frais de transport et des appels téléphoniques, faciliter le respect des rendez-vous selon les possibilités d'acceptation dans le contexte du pays et la disponibilité de ressources et de fonds pour le personnel.
- Élaborer un **plan d'aide à l'observance** avec la personne sous TPT et en discuter à chaque visite. Un tel plan peut inclure des informations sur :
 - des éléments pour motiver la personne à vouloir être exempte de tuberculose
 - utiliser les habitudes de la personne et de sa famille et leurs variations pour identifier le meilleur moment pour la prise des médicaments
 - prendre les médicaments en même temps que des aliments pour réduire les nausées et les vomissements ou la nuit, trois ou quatre heures après le dîner.

Réflexions particulières sur l'observance d'un traitement par les enfants

Les nourrissons et les enfants dépendent de leurs aidants pour l'administration de leur traitement et en conséquence, lorsque leurs aidants adultes sont confrontés à des obstacles, les enfants peuvent manquer leur dose. Les réflexions exposées plus haut doivent s'appliquer aux personnes qui s'occupent des enfants et des nourrissons pour l'administration du traitement préventif.

Obstacles possibles pour les enfants

- L'absence de formulations adaptées aux enfants rend l'administration des médicaments plus difficile et augmente le risque que l'enfant refuse de prendre des comprimés écrasés.
- Le manque de conviction de l'aidant quant à l'importance du TPT. C'est seulement si l'aidant et le soignant s'investissent pour réussir à aller au bout du TPT que l'observance du traitement par l'enfant sera assurée.
- Facteurs familiaux
 - Ne pas avoir un ou plusieurs aidants appropriés parmi leurs parents. Compte tenu du fait que les jeunes enfants peuvent se déplacer entre plusieurs domiciles de membres de la famille, la participation de multiples aidants (grands-parents, famille du père) peut être nécessaire.
 - Manque de connaissances des aidants
 - Âge et stade de développement permettant aux enfants de prendre plus de responsabilités et prendre leurs propres médicaments tout en étant encore sous la supervision d'un adulte.
 - Changements dans les habitudes de la famille ou de l'enfant (vacances scolaires par exemple) qui interrompent le calendrier d'administration du traitement.

Stratégies de prise en charge et d'amélioration de l'observance chez les enfants

- Expliquer à l'aidant et à l'enfant pourquoi le traitement doit être pris dans son intégralité et bien insister.
- Concernant les formulations adaptées aux enfants par associations à doses fixes dispersibles, s'assurer que les agents de santé peuvent expliquer aux aidants comment faire dissoudre les comprimés dans l'eau et transmettre des instructions claires à ce sujet.
- Fournir un calendrier simple à utiliser pour les rendez-vous de réapprovisionnements en médicaments.
- Prendre bonne note des facteurs de risque de mauvaise observance et s'efforcer d'y remédier : éloignement/transport, orphelins (surtout si la mère est décédée), antécédents de réactions indésirables à des médicaments ou indisposition de l'aidant principal.
- Inculquer une éducation aux adolescents et leur apporter directement une aide à l'observance, en particulier s'ils sont infectés par le VIH.

- Concernant les jeunes enfants refusant de prendre les médicaments :
 - changer le type d'alimentation pour mieux masquer le goût ou placer les comprimés écrasés au milieu d'aliments solides faciles à avaler comme variantes à la dissolution dans l'eau.
 - donner une récompense à l'enfant s'il a pris tous ses médicaments
 - si l'enfant vomit dans les 30 minutes qui suivent l'absorption d'une dose, s'assurer qu'une autre dose est donnée à l'enfant. Cela implique de donner quelques doses supplémentaires chaque mois aux familles (le programme doit estimer l'étendue de ces pertes et les prendre en compte dans les plans d'achats).
- Préparer un **plan d'aide à l'observance avec l'aidant** et demander à ce qu'il soit diffusé aux autres aidants.
- Revoir le plan d'aide à l'observance à chaque rencontre, en particulier si un nouvel aidant est présent.
- Revoir les connaissances et les obstacles à chaque rencontre. Des exemples de questions à poser sont donnés dans la liste ci-dessous :
 - Qui est l'aidant principal (parent, grand-parent, tante/oncle, autre enfant) ?
 - L'enfant dort-il parfois chez un autre membre de la famille ?
 - L'aidant sait-il que le traitement doit être pris chaque jour (isoniazide, 3HR) ou une fois par semaine (3HP) pendant trois mois ?
 - L'aidant sait-il combien de doses/de comprimés doivent être pris à chaque fois ?
 - L'aidant a-t-il été informé sur la nécessité de l'observance, les réactions indésirables aux médicaments, sur le moment où il doit demander un conseil à l'agent de santé et quoi faire lorsque l'enfant vomit après avoir pris les médicaments (redonner une dose) ?

Encadré 7.1 : Exemple d'un plan d'aide à l'observance

- Vérifier ce que les personnes ont compris du TPT ou, les aidants, de la tuberculose.
 - Demander aux personnes ce qu'elles savent sur l'infection tuberculeuse, la tuberculose-maladie et le TPT.
 - Transmettre des informations pour corriger une idée fausse ou une information erronée sur la tuberculose, si nécessaire.
- Comprendre ce qui motive les personnes pour commencer un TPT.
 - Qu'est-ce qui les incite à rester en bonne santé ?
 - Découvrir si les personnes sont prêtes à commencer un TPT, et si non, les conseiller judicieusement.
 - Que pensent-elles de la communication d'informations à d'autres personnes ?
 - Sont-elles prêtes à révéler leur traitement à quelqu'un ? Si oui, à qui ?
- Discuter des problèmes liés aux médicaments
 - Expliquer le rôle du TPT et la façon dont le traitement est supposé être pris (chaque jour/chaque semaine, dans les 30 minutes).
 - S'assurer que la personne a bien compris les possibles réactions indésirables aux médicaments et ce qu'elle doit faire dans ce cas.
 - La prise concomitante de médicaments conventionnels et traditionnels pouvant avoir une incidence sur le TPT.
 - Concernant les enfants recevant des soins
 - Expliquer les mesures à prendre en cas de vomissement après la prise d'un médicament et quand redonner une dose de TPT. Remettre aux familles des doses supplémentaires ou leur demander de signaler des vomissements le plus tôt possible.
 - Types d'aliments pouvant être consommés pour masquer le goût des comprimés écrasés.
 - Discuter de l'apparition des premiers signes d'hépatotoxicité chez les enfants.

- Discuter du mode de vie de la personne et la conseiller sur
 - Le choix du moment de la journée ou du jour de la semaine (3HP) auquel prendre les médicaments.
 - Moments habituels de prise de médicaments – avant de dormir, pendant un repas ou tous les dimanches (protocoles hebdomadaires).
 - Stratégies de rappel qu'il faut prendre les médicaments, par exemple alarmes sur téléphones portables, routine quotidienne ou hebdomadaire ou rituel.
 - Choisir plus d'une stratégie ou d'un système de rappel.
 - Consommer peu d'alcool.
- Programmation du TPT pour la famille
 - Pour les contacts domestiques, la programmation du protocole thérapeutique doit se faire pour l'ensemble de la famille en même temps que la préparation du plan d'aide à l'observance.
 - Pour chaque ménage, si un pilulier est utilisé, discuter de la façon d'organiser les médicaments pour chaque membre de la famille.
- Convenir d'une option de soutien du TPT
 - Demander quel mode de soutien est préféré pour rester en contact avec l'agent de santé : appel téléphonique, visite à domicile, visite au dispensaire, technologie numérique d'aide à l'observance.
 - Mode préféré de contact lorsque des doses de TPT ont été manquées – appel téléphonique, visite à domicile, membre de la famille à contacter ou compagnon pour le TPT.
 - Évaluer la nécessité d'une aide au déplacement pour aller se réapprovisionner régulièrement en médicaments.
 - Partager les coordonnées des personnes à contacter si des manifestations indésirables sont constatées pendant un TPT.
 - Évaluer et relier à d'autres besoins comme un soutien nutritionnel ou d'autres régimes d'aide sociale dans le pays.
- Soutien continu
 - Rassurer les personnes en leur expliquant que vous avez pour principe de laisser la porte ouverte et qu'elles peuvent revenir n'importe quand si elles ont manqué une dose du TPT ou si elles rencontrent d'autres difficultés dans la poursuite du traitement.

Processus d'aide au maintien sous TPT

Les personnes sous TPT doivent être vues par les agents de santé à une fréquence déterminée et adaptée au contexte du pays (tous les quinze jours, une fois par mois ou par trimestre). Ces rencontres peuvent avoir lieu au dispensaire, dans la communauté ou au domicile du patient et peuvent être l'occasion de délivrer les médicaments, d'évaluer les progrès et de mettre les dossiers à jour. Chacun de ces contacts est l'occasion :

- de poser des questions à la personne sur l'observance de son traitement et sur les mesures prises pour l'aider à observer son traitement, de montrer que vous tenez aussi à l'aider à observer son traitement, de discuter sur le nombre de doses quotidiennes ou hebdomadaires manquées et de montrer comment éviter d'en manquer d'autres à l'avenir.
- de donner des conseils sur l'observance le cas échéant,
 - en discutant des obstacles identifiés et en proposant des solutions communes, ainsi que
 - en appliquant des techniques d'entretien motivantes pour améliorer l'observance (134) (Que ressentez-vous lorsque vous avez manqué une dose ? De quelle façon voulez-vous changer cela ?).

- de vérifier les boîtes de comprimés sous vide et d'examiner tous les comprimés restants pour déterminer si le compte de comprimés correspond à la consommation escomptée entre deux visites.
- de poser des questions plus spécifiquement sur des manifestations indésirables et des symptômes de tuberculose.
- de vérifier les coordonnées du sujet contact en comparant avec les dossiers du dispensaire, notamment un numéro de téléphone portable vérifié et le numéro de téléphone du contact domestique.
- de mettre à jour le système de surveillance et de signaler toute personne qui a manqué une visite pour lui passer un rappel par téléphone dans la semaine qui suit la date prévue de la visite manquée pour s'enquérir :
 - de manifestations indésirables, de symptômes de tuberculose, de grossesse
 - si la personne dispose encore de médicaments
 - et fixer le prochain rendez-vous au dispensaire, le plus tôt possible.

Gestion des doses manquées

Tableau 7.1 : Gestion des interruptions dans un traitement préventif de la tuberculose¹¹

Protocole du TPT	Durée de l'interruption du traitement	Prochaine étape	Mesures suggérées
3HR, 4R, 6H	Moins de 2 semaines	<p>Reprendre immédiatement le traitement préventif dès le retour et ajouter à la durée totale du traitement le nombre de jours où des doses ont été manquées.</p> <p>Ne pas changer la date prévue de la prochaine visite de suivi mais la dernière visite de suivi sera repoussée du nombre de jours supplémentaires pour compenser les doses manquées (par exemple si un enfant sous le protocole 3HR a manqué 3 jours de traitement, continuer le traitement préventif sur sa durée totale de 3 mois et ajouter 3 jours à compter de la date de départ).</p>	<p>Se pencher sur la raison de l'interruption</p> <p>Conseiller la personne sur le TPT et l'aidant sur l'importance de l'observance du traitement préventif.</p> <p>Revoir et convenir du TPT avec la personne et des meilleures façons d'améliorer l'observance avec l'aidant.</p>
	Plus de 2 semaines	<p>Si un traitement s'est trouvé interrompu alors que plus de 80 % des doses prévues dans le protocole ont été prises, aucune mesure n'est nécessaire. Poursuivre en appliquant ce qui reste du traitement conformément au plan original.</p> <p>Si moins de 80 % des doses prévues dans le protocole ont été prises et si le traitement peut toujours être achevé dans le temps prévu, à savoir la durée du traitement + 33 % de temps supplémentaire, aucune mesure n'est nécessaire. Poursuivre en appliquant ce qui reste du traitement conformément au plan original.</p> <p>Si moins de 80 % des doses prévues dans le protocole ont été prises et s'il ne sera pas possible d'achever le traitement dans le temps prévu, envisager de recommencer le traitement depuis le début.</p>	

¹¹ Voir aussi sur le Tableau 5.3 les seuils de prolongation des protocoles thérapeutiques en raison d'interruptions consécutives ou irrégulières.

Protocole du TPT	Durée de l'interruption du traitement	Prochaine étape	Mesures suggérées
3HP	Dose unique hebdomadaire manquée	<p>Si la personne se souvient d'avoir manqué la dose dans les 2 jours qui suivent, elle peut prendre la dose immédiatement. Poursuivre le calendrier comme prévu à l'origine (c'est-à-dire continuer à prendre les doses restantes suivant le même calendrier).</p> <p>Si la personne se souvient d'avoir manqué la dose plus de 2 jours après, elle peut prendre la dose manquée immédiatement et changer le calendrier pour une prise hebdomadaire jusqu'au jour où la dose manquée a été prise et jusqu'à achèvement du traitement. Cela évitera de prendre 2 doses hebdomadaires à moins de 4 jours d'écart.</p>	
	Plusieurs doses hebdomadaires du protocole 3HP manquées	<p>Si entre 1 et 3 doses hebdomadaires ont été manquées, le traitement se poursuit jusqu'à ce que les 12 doses totales soient prises, ce qui prolonge le traitement de 16 semaines au maximum.</p> <p>Si toutefois 4 doses hebdomadaires ou plus ont été manquées, envisager de recommencer le traitement depuis le début.</p> <p>Si l'observance d'une prise hebdomadaire régulière n'est pas possible, envisager d'interrompre le protocole 3HP et de proposer un autre protocole (prise quotidienne).</p>	
1HP	Moins d'une semaine	<p>Si plus de 80 % (23) des doses prévues dans le protocole ont été prises, aucune mesure n'est nécessaire, terminer juste les doses restantes.</p> <p>Si moins de 80 % (23) des doses prévues dans le protocole ont été prises, reprendre immédiatement le traitement dès le retour et ajouter les doses manquées à la durée totale du traitement jusqu'à son achèvement dans un maximum de 6 semaines.</p>	
	Plus d'une semaine	<p>Si plus de 7 doses consécutives ont été manquées, envisager de reprendre depuis le début le protocole complet 1HP.</p> <p>Si plus de 7 doses ont été manquées par intermittence, reprendre immédiatement le traitement préventif dès le retour et ajouter les doses manquées à la durée totale du traitement jusqu'à son achèvement dans un maximum de 8 semaines.</p> <p>Si l'observance du protocole 1HP n'est pas possible, envisager de l'interrompre et de proposer un autre protocole par doses quotidiennes ou le protocole 3HP.</p>	

Les pouvoirs publics et les donateurs devraient soutenir le suivi et l'évaluation systématiques de la gestion programmatique du TPT et générer des informations stratégiques.

Il est temps d'investir dans des solutions numériques d'enregistrement et de notification des services de TPT



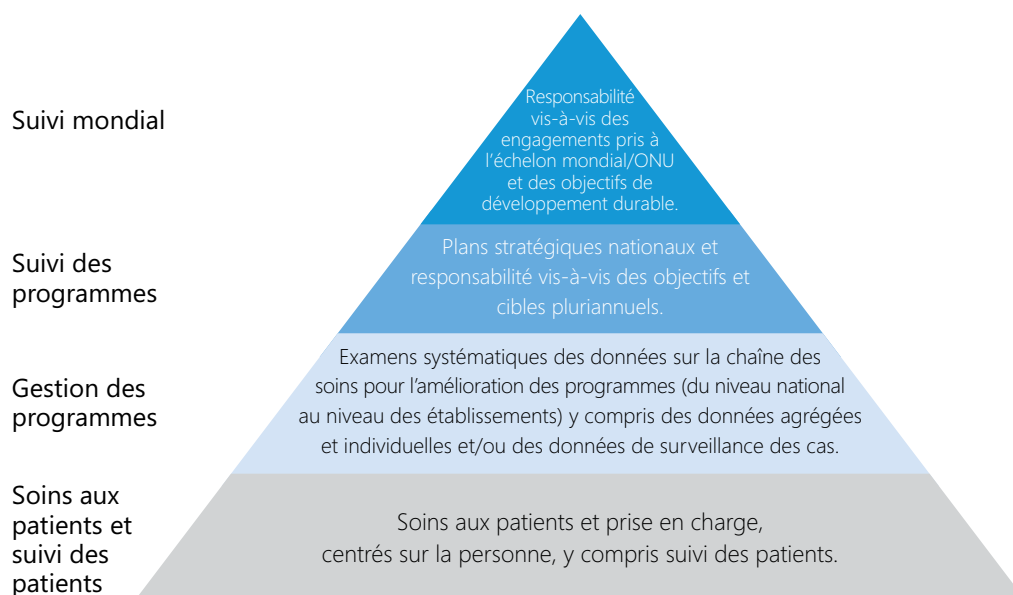
Chapitre 8. Suivi et évaluation

Point de décision sur le minimum de données nécessaire pour l'enregistrement et la notification systématiques

- Quelles données doivent être systématiquement saisies et notifiées au niveau national pour la gestion des programmes ?
- Sur l'ensemble de données, quel est le minimum nécessaire pour surveiller la prise en charge de chaque cas et suivre les progrès obtenus tout au long du TPT ?
- Quels outils et quelles méthodes doivent être utilisés pour faciliter la collecte des données et leur notification ?

Le suivi et l'évaluation jouent un rôle important dans les soins au patient et dans l'évaluation des programmes nationaux et de l'action mondiale (**Figure 8.1**). La notification et l'enregistrement précis des données des programmes informent les responsables sur les produits et les résultats immédiats des services assurés par les programmes et, plus largement, sur l'impact des ressources investies dans un programme. S'il est possible d'accéder facilement aux services, si les principales activités sont réalisées rapidement et si l'on obtient les résultats escomptés, alors il est très probable que les objectifs seront atteints globalement. Lorsque le suivi et l'évaluation se déroulent de façon satisfaisante, ces deux activités pourront fournir aux prestataires de soins de santé et aux responsables des programmes des informations sur le nombre de sujets contacts ayant été présents dans le ménage d'un patient tuberculeux et sur le nombre d'entre eux qui ont été effectivement examinés. Ou combien de personnes auxquelles un TPT a été proposé dans un centre de TARV ont décidé de l'accepter et combien, parmi celles qui ont commencé un TPT, l'ont poursuivi jusqu'au bout.

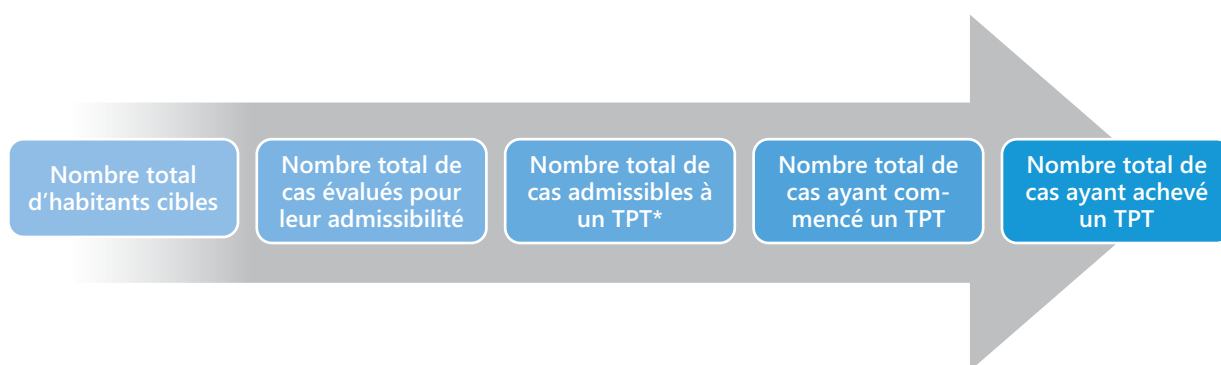
Fig. 8.1. Utilisation des données sanitaires aux différents échelons du système de santé



Suivi de l'application d'un TPT par les programmes

Dans la mesure où plusieurs activités réalisées dans le cadre de la gestion par les programmes d'un traitement préventif de la tuberculose (comme la recherche de sujets contacts et les soins préventifs contre la tuberculose dispensés aux personnes vivant avec le VIH) se chevauchent avec le dépistage de la tuberculose-maladie et concernent le même type de populations à risque, les activités de suivi et d'évaluation doivent être mises en adéquation pour promouvoir les synergies et limiter les répétitions. Il est important de s'assurer que toutes les personnes les plus à risque de développer une tuberculose sont systématiquement identifiées et qu'une fois exclue l'éventualité d'une tuberculose, on leur propose un TPT pour améliorer leur santé et réduire la charge de morbidité qui pèse sur la communauté (certains principes sur la façon d'estimer le nombre de personnes admissibles à un TPT sont présentés dans l'Encadré 8.1). L'application et le plus large déploiement des TPT par les programmes nécessitent le renforcement de chaque composant de la chaîne des soins, en commençant par l'identification de la population cible jusqu'à l'administration d'un TPT et son maintien jusqu'à son achèvement (**Figure 8.2**).

Figure 8.2 : Nombres essentiels pour assurer un suivi aux différentes étapes d'un TPT



* Si une radiographie pulmonaire et des tests IGRA ou TCT ne sont pas pratiqués, ce total sera le nombre de cas sans justification clinique d'une tuberculose-maladie. Si les résultats d'une radiographie pulmonaire et de tests IGRA ou TCT sont disponibles, ce total sera le nombre de cas sans justification clinique ou radiologique d'une maladie +/- avec test positif de dépistage d'une infection tuberculeuse.

Indicateurs de suivi de la gestion par les programmes d'un TPT

La création d'indicateurs est un critère essentiel d'évaluation du processus d'enregistrement et de notification. Cette création est habituellement réalisée chaque trimestre, aux niveaux régional et national, selon le nombre de personnes faisant l'objet d'un suivi. Les données sur les services de TPT sont agrégées à intervalles réguliers et notifiées aux échelons supérieurs pour le suivi des progrès réalisés. Si un système électronique de données sur des cas est disponible et couvre l'ensemble du pays, alors l'agrégation des données peut être réalisée à des échelons inférieurs, quelle qu'en soit la fréquence nécessaire, pour informer sur l'efficacité des programmes.

Alors que le Tableau 8.1 représente un ensemble minimal d'indicateurs sur la gestion par les programmes d'un TPT, le programme peut décider de suivre d'autres activités comme la couverture des tests de dépistage de l'infection tuberculeuse (TCT/IGRA) parmi les personnes ciblées pour être examinées en vue de déterminer la pertinence d'un test cutané à la tuberculine (TCT).

Point important : Les ministères de la santé et les programmes nationaux doivent intégrer le suivi et l'évaluation du TPT aux systèmes nationaux existants d'information pour la gestion sanitaire. L'instauration d'un système parallèle et autonome de collecte des données et de notification pour la gestion par les programmes d'un TPT n'est ni requise ni souhaitable.

Encadré 8.1 : Comment calculer le nombre de personnes admissibles à un TPT ?

C'est une question que se pose souvent le responsable d'un programme et la réponse donne une information stratégique importante qui permet d'attribuer judicieusement des ressources humaines, de passer commande d'une quantité suffisante de médicaments et d'évaluer d'autres éléments de gestion logistique.

La majorité des personnes admissibles à un TPT appartiennent à deux groupes – les personnes vivant avec le VIH et les sujets contacts de patients tuberculeux – et leur nombre peut être calculé comme suit :

(i) pour les personnes vivant avec le VIH : leur nombre est obtenu soit à partir de la recherche dans les pays sur le nombre de personnes vivant avec le VIH et sous TARV, admissibles à un TPT soit à partir de données des programmes sur les sous-groupes de population ci-dessous.

- a. Le nombre total de personnes vivant avec le VIH et sous TARV à la fin de la période couverte par le rapport.
- b. [moins] Le nombre total de personnes vivant avec le VIH actuellement sous traitement antituberculeux ou examinées pour le dépistage d'une tuberculose-maladie.
- c. [moins, si possible] Le nombre total (ou une estimation du nombre) de personnes vivant avec le VIH qui ont achevé un TPT auparavant dans le délai fixé par la politique nationale (ou qui sont actuellement sous TPT).
- d. [moins, si possible] Le nombre total, (ou une estimation du nombre) de personnes vivant avec le VIH et qui ne sont pas admissibles à un TPT en raison de comorbidités ou de contre-indications (comme une hépatite active, un alcoolisme chronique, la prise d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques comme la névirapine, ou une neuropathie) ou qui ont décidé de le refuser.

Si l'on ne dispose pas de données fiables sur les points b, c ou d, on pourra toujours obtenir une estimation à partir de discussions avec le personnel clinicien.

(ii) pour les sujets contacts de patients tuberculeux : le nombre sera dérivé du nombre estimé de contacts domestiques de patients souffrant de tuberculose pulmonaire dans le pays. En plus du dernier nombre disponible de cas de tuberculose pulmonaire notifiés dans le pays, il sera nécessaire de s'appuyer sur les données démographiques suivantes :

La taille moyenne du ménage et le pourcentage d'enfants âgés entre 0 et 4 ans dans la population (les indicateurs démographiques pour les pays sont mis à jour chaque année par la Banque mondiale¹²). Par exemple, si le pays a enregistré 20 000 cas de tuberculose pulmonaire l'année passée, la taille moyenne du ménage est 5 et 16 % des habitants du pays ont moins de 5 ans ; on peut donc s'attendre à ce que 100 000 sujets contacts soient exposés, parmi lesquels 16 000 seront âgés entre 0 et 4 ans. Il faudra peut-être ajuster ce total à la baisse pour plusieurs raisons : certains des cas de tuberculose pulmonaire notifiés appartiennent au même ménage ; certains des sujets contacts ont besoin d'un traitement antituberculeux ; certains des sujets contacts sont des personnes vivant avec le VIH et sous TARV depuis peu et sont donc déjà pris en compte dans l'estimation (i) ci-dessus ; ou certains ont renoncé ou présentent une contre-indication au TPT.

[Ajouter] au nombre ci-dessus les individus appartenant à d'autres groupes à risque comme les groupes à risques cliniques, les personnes incarcérées et les immigrants qui auront besoin d'un traitement (ces informations seront recueillies auprès des hôpitaux respectifs, des prisons, des centres de test ou d'autres sources).

Enfin, avant de passer une commande de médicaments, il est essentiel de prendre en compte ce qui est faisable. Par exemple, si aucun système de recherche de sujets contacts n'est encore en place, alors il faut fixer une cible de couverture réaliste pouvant être atteinte dans un délai court au fur et à mesure de l'augmentation progressive des capacités. Il est important de savoir quel pourcentage de personnes vivant avec le VIH et sous TARV peuvent être atteintes par les programmes nationaux de lutte contre le VIH et de lutte contre la tuberculose (en particulier là où le secteur privé est actif). Si plusieurs options existent pour le protocole d'un TPT, le programme doit répartir le nombre de personnes auxquelles on attribuera les différents traitements.

¹² Données de la Banque mondiale en accès libre. Banque mondiale (<https://data.worldbank.org/>, consulté le 21 mars 2020).

Ensemble minimal de données au niveau individuel pour le suivi d'un TPT

Il est proposé de recueillir un ensemble minimal de variables au niveau individuel (sur les cas) à trois occasions importantes dans la gestion par les programmes d'un TPT

1. Évaluation des sujets contacts de patients tuberculeux
2. Évaluation des personnes vivant avec le VIH et d'autres groupes à risque
3. Lancement et achèvement d'un TPT.

1. Évaluation des sujets contacts de patients tuberculeux

Identifier le sujet contact (ou son nom)

Identifier le cas index de tuberculose (nom ou numéro dans le registre de la tuberculose)

Données démographiques (âge, sexe)

Résultat du test de dépistage de la tuberculose ou de l'infection tuberculeuse (s'il a été réalisé)

Date à laquelle l'admissibilité au TPT a été déterminée

Décision de prescrire un TPT (Oui ; Si Non, pourquoi* (refus, contre-indication médicale) ?)

2. Évaluation des personnes vivant avec le VIH et d'autres groupes à risque

Identifier la personne à risque (ou son nom)

Catégorie de groupe à risque (VIH, autre)

Données démographiques (âge, sexe)

Résultat du test de dépistage de la tuberculose ou de l'infection tuberculeuse (s'il a été réalisé)

Date à laquelle l'admissibilité au TPT a été déterminée

Décision de prescrire un TPT (Oui ; Si Non, pourquoi* (refus, contre-indication médicale) ?)

3. Lancement (début) et achèvement d'un TPT

Identifier la personne sous TPT (lien avec l'ensemble de données pour les contacts (Point 1 ci-dessus) ou autres groupes à risque (Point 2))

Protocole prescrit pour le TPT (3HP, 3HR, 6H, etc.)

Date de lancement (de début) du TPT

Date d'achèvement du TPT

** ce détail ne sera enregistré que si un code standard est disponible et si un outil électronique est utilisé.*

Tableau 8.1 : Description des indicateurs sur la gestion par les programmes d'un TPT

Indicateur	Définition	Numérateur	Dénominateur	Remarques
Couverture de la recherche de sujets contacts	Pourcentage de sujets contacts de patients dont la tuberculose a été confirmée bactériologiquement, examinés pour le dépistage d'une tuberculose-maladie et d'une infection tuberculeuse parmi les sujets admissibles.	Nombre total de sujets contacts de patients dont la tuberculose a été confirmée bactériologiquement et dont l'examen pour le dépistage d'une tuberculose-maladie et d'une infection tuberculeuse a été achevé dans la période couverte par le rapport.	Nombre total de sujets contacts de patients dont la tuberculose a été confirmée bactériologiquement, dans la période couverte par le rapport.	La recherche de sujets contacts identifie les personnes s'étant trouvées récemment exposées à la tuberculose avec un risque élevé de développer une tuberculose-maladie. Cette activité est peu appliquée dans de nombreux pays et doit être améliorée d'urgence si l'on veut atteindre les cibles fixées à la réunion de haut niveau des Nations Unies sur la tuberculose. Elle constitue aussi l'un des 10 premiers indicateurs de la stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose.
Couverture du TPT	Pourcentage de personnes ayant commencé un TPT parmi les personnes admissibles.	Nombre total de personnes admissibles à un TPT qui ont commencé le traitement dans la période couverte par le rapport.	Nombre total de personnes admissibles à un TPT dans la période couverte par le rapport.	<p>Cet indicateur (mentionné aussi Indicateur du <i>Lancement d'un TPT</i>) doit couvrir toutes les personnes jugées à risque et admissibles à un TPT selon la politique nationale. Une analyse de l'évolution dans le temps du numérateur fournit des informations sur la tendance évolutive du déploiement du TPT et aide à évaluer les progrès réalisés vers les cibles fixées à la réunion de haut niveau des Nations Unies sur la tuberculose.</p> <p>La désagrégation des données par personnes vivant avec le VIH (déjà inscrites ou nouvellement inscrites à un TARV), par sujets contacts de moins de 5 ans et par sujets contacts de 5 ans et plus permet de rendre compte à l'OMS du suivi des progrès réalisés vers les cibles fixées à la réunion de haut niveau des Nations Unies sur la tuberculose. La désagrégation par protocoles du TPT (3HP, 3HR, 6H par exemple) aide à évaluer le recours à un protocole plus court comportant un médicament de la classe des rifamycines et transmet des informations permettant de gérer les achats et la chaîne d'approvisionnement.</p>

Indicateur	Définition	Numérateur	Dénominateur	Remarques
Achèvement du TPT	Pourcentage de personnes achevant un TPT parmi celles l'ayant commencé.	Nombre total de personnes qui ont achevé un TPT complet* dans la période couverte par le rapport.	Nombre total de personnes qui ont entamé un TPT dans la période couverte par le rapport.	<p>Cet indicateur aide à évaluer la qualité de l'application de la gestion par les programmes d'un TPT compte tenu du fait que l'efficacité d'un TPT dépend de son achèvement. Lorsque cet indicateur est déclaré en même temps que les deux autres ci-dessus, la période couverte par le rapport doit être antérieure (par exemple les 6 mois ou les 12 mois précédents) pour laisser le temps d'achever le TPT.</p> <p>Désagrégation par protocoles de 6 mois ou plus et par d'autres protocoles plus courts pour assurer l'achèvement d'un TPT en cohortes dans un créneau de temps pratique.</p>

* Veuillez vous reporter au texte et au Tableau 5.3 pour voir les seuils d'achèvement proposés par types de protocoles.

Les programmes peuvent souhaiter recueillir des données supplémentaires pour examiner certains obstacles auxquels ils sont confrontés comme l'observance des traitements. Si l'on ne peut pas assurer de suivi satisfaisant de l'innocuité d'un médicament à partir des systèmes de pharmacovigilance systématique, des données sur les réactions indésirables aux médicaments (fréquence, organe atteint, gravité et action en cas de retrait/réexposition) peuvent être incluses également. Il convient de faire très attention à ne pas surcharger le système de collecte des données avec des détails qui ne sont pas systématiquement utilisés dans les soins aux patients et dans la gestion des programmes. Il peut être tentant d'accumuler des détails lorsque des systèmes électroniques de collecte des données sont installés mais il faut éviter car cela représente un gaspillage des ressources et démotive le personnel.

Dans des lieux où la capacité à entreprendre le suivi et l'évaluation systématiques pour le minimum d'indicateurs est encore en cours de renforcement, les ministères de la santé et les programmes nationaux peuvent envisager de réaliser à échéances régulières une analyse des dossiers médicaux en appliquant une simple méthode d'échantillonnage. De même, des recherches sur l'observance des traitements et sur l'innocuité des médicaments peuvent être menées à bien dans le cadre d'une telle enquête. **L'encadré 8.2** présente un exemple de la façon d'examiner chaque année des dossiers de patients, ce qui peut être exécuté rapidement par le personnel des programmes avec un minimum de ressources financières et des moyens de formation centrés sur les sujets contacts dans les ménages. Dans de nombreux contextes, les données des services sur les personnes vivant avec le VIH et sous TARV sont saisies dans des systèmes électroniques de collecte des données, permettant ainsi diverses analyses utilisant un identifiant personnel unique dans différents systèmes de données (comme les analyses de cohortes de personnes vivant avec le VIH et inscrites récemment dans les soins du VIH et chez lesquelles on a dépisté une tuberculose, dont l'admissibilité à un TPT a été évaluée et qui ont commencé et achevé un TPT). La disponibilité d'un identifiant unique permet d'éviter la répétition des saisies et d'augmenter la fiabilité des données pour la gestion des programmes.

Suivi de l'achèvement d'un TPT

Il est important de suivre l'achèvement d'un TPT tant pour les soins individuels que pour la gestion des programmes. L'outil électronique de saisie des données doit enregistrer les détails des résultats thérapeutiques pour chaque personne commençant un TPT. Un TPT peut être considéré achevé lorsque la personne a pris au moins 80 % du nombre de doses prescrites sur 133 % de la durée prévue du protocole thérapeutique respectif et reste en bonne santé ou asymptomatique sur l'ensemble de la période (voir aussi le Tableau 5.3 sur le plus petit nombre de doses nécessaires pour déterminer que les différents protocoles thérapeutiques sont achevés. D'autres résultats concernant l'observance d'un TPT sont proposés au **Chapitre 5** pour aider à prendre les décisions sur les soins dispensés à une personne sous TPT).

Outils d'enregistrement des données

Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et de lutte contre le VIH utilisent les cartes des patients, les antécédents médicaux, les fiches de cas ou les dossiers médicaux électroniques comme sources d'information sur les services de TPT. L'une des principales difficultés dans le déploiement des services de TPT est la nécessité de saisir un ensemble diversifié de données en s'appuyant souvent sur les dossiers papier et sur les multiples prestataires des services de soins de santé qui sont intervenus. Les programmes qui assurent le suivi de la gestion par les programmes d'un TPT saisissent généralement des données relevées sur des supports papier, comme les listes de sujets contacts recherchés dans un ménage, ou dans des colonnes supplémentaires sur un registre de TARV pour enregistrer les TPT commencés par des personnes vivant avec le VIH. Ces supports sont examinés à échéances régulières pour en déduire des indicateurs, ce qui nécessite généralement un calcul manuel. L'impression et la mise à jour des dossiers papier accentuent davantage la surcharge de travail des agents de santé.

Les données obtenues par les programmes de lutte contre la tuberculose sont de plus en plus souvent enregistrées dans des bases électroniques pour les personnes atteintes de tuberculose-maladie qui ont besoin d'un traitement et notamment d'un TARV. Ces bases de données sont utilisées pour générer des indicateurs de suivi et d'évaluation et pour suivre la réponse du patient au traitement. Par contraste, concernant les activités de gestion par les programmes d'un TPT, de nombreux programmes doivent encore élaborer des dispositifs électroniques de collecte systématique des données pour générer les indicateurs qui leur sont nécessaires. L'OMS préconise le développement de systèmes électroniques existants ou nouveaux pour saisir les éléments d'information nécessaires pour les soins et le suivi, dans le cadre de la gestion par les programmes d'un TPT en vue de produire automatiquement des indicateurs. Des dispositifs tenus à la main comme les smartphones sont particulièrement adaptés puisqu'ils peuvent saisir les données essentielles de différents sites pour les activités de gestion par les programmes d'un TPT, que ce soit au domicile des cas index, dans un centre de TARV, à l'hôpital ou dans un centre de santé des travailleurs ou des immigrants (voir l'Encadré 8.3).

Encadré 8.2 : Exemple d'un examen des dossiers médicaux pour évaluer la couverture et l'achèvement des traitements préventifs de la tuberculose (TPT) parmi les qui sont des contacts domestiques de patients tuberculeux

Si le renforcement de la capacité à entreprendre le suivi systématique par les programmes des TPT est toujours en cours, on peut alors procéder chaque année à un examen des dossiers médicaux pour évaluer les principaux indicateurs ci-dessous :

- Pourcentage de contacts domestiques de cas de tuberculose confirmée bactériologiquement et qui ont fait l'objet d'une recherche de tuberculose.
- Pourcentage de sujets contacts dans les ménages, admissibles à un TPT et auxquels on a prescrit ce traitement.
- Pourcentage de sujets contacts dans les ménages, admissibles à un TPT et qui ont commencé ce traitement.
- Pourcentage de sujets contacts dans les ménages qui ont commencé un TPT et l'ont achevé (voir dans le texte la définition de l'achèvement d'un TPT).

Le nombre de sujets contacts dans les ménages qui ont fait l'objet d'un dépistage de la tuberculose (tout sujet qui s'est présenté à un centre de santé désigné ou a reçu la visite à domicile d'un agent de santé) le nombre de sujets qui ont commencé un TPT et le nombre de sujets qui ont achevé un TPT doivent être indiqués sur la carte du cas index respectif (le patient dont la tuberculose est confirmée bactériologiquement), en notant le nom des sujets contacts qui se sont présentés à l'établissement de santé pour une recherche et en cochant les cases correspondantes à côté du nom. Ne doivent être enregistrés que les sujets contacts vivant dans le même appartement ou la même maison que le cas index. L'examen du dossier médical doit suivre les étapes suivantes :

1. Choisir au hasard pour l'échantillonnage au moins 12 établissements de santé traitant des patients tuberculeux. Si l'on dispose d'une liste d'établissements de santé nationaux, les numéroter à la suite et sélectionner les établissements en utilisant un générateur de nombre aléatoire (comme dans Excel) jusqu'à ce que 12 établissements différents aient été sélectionnés.
2. Le personnel dans un établissement de santé choisi doit récupérer (auprès des cas de tuberculose confirmés bactériologiquement) les cartes ou les dossiers médicaux de tous les cas index correspondant au même trimestre de l'année précédente.
3. Le personnel doit alors compter le nombre de sujets contacts, le nombre de ceux ayant fait l'objet d'une recherche de tuberculose, le nombre de ceux qui sont admissibles à un TPT, le nombre de ceux qui ont commencé un TPT et le nombre de ceux qui ont achevé un TPT dans chaque carte de patient récupérée et il doit alors calculer les totaux dans chacune de ces catégories et les communiquer à l'équipe nationale.

4. L'équipe nationale rassemble ensuite les totaux de chaque établissement de santé sélectionné et calcule les pourcentages décrits plus haut dans cet encadré.

Un tel échantillon doit être autopondéré (même probabilité d'échantillonnage à la première étape de la sélection des établissements, nombre variable des dossiers à la deuxième étape (sélection des dossiers) proportionnel au nombre de dossiers sur une année) et représentation nationale (assurée par le caractère aléatoire du processus de sélection dans la liste des établissements de santé), ne nécessitant aucune analyse statistique pointue. Les valeurs mesurées des indicateurs peuvent être extrapolées au niveau national pour l'année. Un échantillon d'environ 100 cartes de cas index devrait suffire pour le suivi et l'évaluation des programmes, à moins que des estimations nationales de haute précision soient requises. Les données manquantes doivent être enregistrées et notifiées en tant que telles. Si le pourcentage de données manquantes est élevé (plus de 30 %), il convient de prendre des mesures correctives pour obtenir un plus faible pourcentage dans les examens ultérieurs des dossiers médicaux.

Encadré 8.3 : Prévenir la tuberculose : le prototype d'une application pour portables pour appuyer la gestion par les programmes des traitements préventifs de la tuberculose et le dépistage de la tuberculose

Le programme mondial de lutte contre la tuberculose lancé par l'OMS a mis au point une application pour portables pour faciliter le suivi et l'évaluation de la gestion par les programmes des TPT (39). Cette application a été créée en utilisant le logiciel 2 d'information sanitaire au niveau des districts (DHIS2 ; <https://www.dhis2.org/>) et est compatible avec un certain nombre de systèmes de données électroniques utilisés. Elle est conçue pour aider les agents de soins de santé à recueillir des données personnelles et à visualiser ces données sur un tableau de bord en ligne pour un suivi en temps réel. Cette application peut être adaptée pour répondre aux besoins des programmes des pays. L'OMS a expérimenté cette application sur le terrain dans deux pays enregistrant une forte charge de tuberculose et a désormais élaboré une seconde génération de l'outil original, lancée en 2017. Cet outil de deuxième génération est plus convivial et comporte plus d'utilitaires pour se relier plus facilement à d'autres systèmes d'information disponibles pour les programmes. Pour appliquer pleinement cette base, il faudra développer un logiciel dans le pays pour l'adapter au contexte local, notamment décider du site d'hébergement des données et appuyer le renforcement des capacités du personnel.

Compte tenu du nombre croissant de personnes évaluées en vue d'un TPT, des options de protocoles de TPT plus variées (de compositions et de durées différentes) et du désir de désagréger les données par sous-groupes à risque, il est plus important d'investir dans des systèmes d'enregistrement électroniques pour permettre une quantification précise des achats et des approvisionnements en consommables. Ces informations sont utiles également pour la planification des ressources humaines et financières. Au fur et à mesure que l'on accède plus facilement dans le monde à du matériel, des logiciels et des moyens de connexion, le suivi en temps réel de l'efficacité des composants de la gestion par les programmes des TPT devient davantage réalisable. Le personnel chargé du suivi et de l'évaluation doit être affecté à la coordination et au renforcement des capacités aux niveaux national et infranational et être formé à l'utilisation des données pour éclairer les prises de décision. Les pays devraient allouer un budget consacré à la numérisation et à la notification des données et demander un financement aux bailleurs de fonds en cas de pénurie financière.

Confidentialité des données

Dispenser le meilleur traitement préventif de la tuberculose et les meilleurs soins implique que les informations personnelles soient communiquées au système de soins de santé. Ces informations sensibles doivent être traitées dans le plus grand respect de leur confidentialité, conformément au code de déontologie. Elles devraient être partagées uniquement avec les personnes qui ont besoin de les connaître, généralement celles dispensant directement les soins. Tous les documents contenant des informations confidentielles doivent être stockés dans un endroit sécurisé. Les services continuant à les utiliser devraient être dissuadés de produire des doubles et des documents papier inutiles qui devront être détruits dès qu'ils ne seront plus nécessaires. Les bases de données informatiques qui contiennent des informations sensibles devraient être protégées par des mots de passe codés et par cryptage, avec des droits d'accès octroyés aux utilisateurs selon leur fonction. Il est souhaitable d'attribuer un identifiant personnel unique aux personnes examinées en vue d'un TPT ou auxquelles un TPT est administré. Cet identifiant unique peut aider à rapprocher des entrées de données et à supprimer les doublons. Une fois les données agrégées, elles peuvent être immédiatement anonymisées. Les données personnelles doivent être supprimées le plus tôt possible du système de collecte ou de notification si elles ne sont plus requises pour la notification. Il convient d'être prudent lors du transfert d'un patient à d'autres services et lorsque des informations sur une personne sont transférées d'un établissement de soins à un autre (manuellement ou par voie électronique). Chaque programme doit élaborer une politique garantissant la confidentialité des données personnelles et si une telle politique nationale existe, elle doit être appliquée dans toutes les composantes du secteur de la santé. Les informations sur la façon dont ces données sont traitées doivent être incluses dans les conseils dispensés aux personnes auxquelles on a proposé un traitement préventif de la tuberculose. De la même façon qu'elles ont la liberté de refuser le traitement, leur décision quant à l'utilisation de leurs données personnelles doit aussi être respectée.

Encadrement bienveillant

Un encadrement bienveillant satisfaisant est un élément essentiel du suivi et de l'évaluation systématiques des établissements de santé depuis l'échelon central ou de district. Il comprend des contrôles de qualité de l'enregistrement et de la notification des données, notamment l'inspection et la validation des fichiers sur le cas d'une personne et des outils de collecte de données pour assurer un enregistrement valide et complet. Les programmes nationaux peuvent produire une liste type de contrôle pour évaluer la qualité des données et leur exploitation tout au long de la chaîne des soins, depuis l'identification de la population cible susceptible de commencer et d'achever un TPT. La fréquence de l'encadrement bienveillant dépend des ressources et des besoins mais un suivi plus étroit peut être nécessaire pour l'assurance de la qualité des données si l'on considère que la gestion par les programmes des traitements préventifs de la tuberculose est une activité relativement nouvelle dans de nombreux pays. Les visites de supervision peuvent aussi rassembler des données pour les transmettre au système d'information pour la gestion sanitaire. Au moins une fois par an, un contrôle de la qualité des données des systèmes de suivi systématique peut être réalisé par l'équipe chargée de l'encadrement. Cette équipe doit comprendre des membres des programmes de lutte contre la tuberculose et de lutte contre le VIH et si possible de membres d'autres services (comme les services de santé dans les prisons et la médecine du travail).

Il est du devoir des programmes nationaux de prendre en charge les personnes à risque de tuberculose en leur conseillant de faire un choix en connaissance de cause sur le TPT, en défendant leurs droits et en s'efforçant de les mettre à l'abri de toute stigmatisation.

Il est temps de combattre la stigmatisation et la discrimination



Chapitre 9. Éthique et traitement préventif de la tuberculose

Point de décision sur les questions d'éthique dans la mise en œuvre d'un TPT

Quelles sont les réflexions sur l'éthique et les mesures s'y rapportant dans la gestion par les programmes des TPT ?

Réflexions sur la mise en œuvre

En général, environ 5 à 10 % seulement des personnes infectées par *M. tuberculosis* développeront une tuberculose-maladie à un moment de leur vie. Le risque qu'une infection tuberculeuse évolue vers une tuberculose-maladie est beaucoup plus élevé dans certains groupes comme les personnes vivant avec le VIH, les très jeunes enfants et les personnes dont l'infection est récente. Le traitement comporte toujours un risque de réactions indésirables aux médicaments, aussi bien comprendre le rapport du risque individuel au bienfait du TPT, aide à prendre une décision en toute connaissance de cause. Le TPT doit être administré après avoir pesé les bienfaits et les méfaits potentiels pour la personne. Les tests et traitements systématiques doivent être limités aux groupes dont on a démontré qu'ils sont exposés à un risque d'évolution de l'infection tuberculeuse vers la tuberculose-maladie. Il n'est pas recommandé d'administrer un TPT à l'ensemble de la population, sans discrimination.

Le traitement préventif de la tuberculose est administré aux personnes qui ne sont pas malades ni infectées. Cette différence fondamentale avec le traitement de la tuberculose-maladie modifie les obligations d'éthique imposées lorsqu'une maladie menace la santé de la personne et de la communauté touchées (735). Ainsi, prendre ou non un TPT doit toujours être la décision de la personne, prise en toute connaissance de cause et sans contrainte. Quiconque se voit proposer un TPT doit se sentir habilitée à refuser un TPT ou à l'interrompre une fois celui-ci commencé. L'administration d'un TPT doit toujours s'appuyer sur les droits de l'homme et sur le respect des personnes (95). En l'absence de tout risque immédiat de transmission, il serait contraire à l'éthique d'empêcher une personne atteinte d'infection tuberculeuse de refuser un traitement.

Les lignes directrices de l'OMS sur l'éthique en matière de tuberculose indiquent clairement que la prise d'un TPT ne doit jamais être obligatoire. Les programmes nationaux devraient renforcer les services de conseils aux personnes admissibles pour assurer une communication efficace et appropriée sur les effets protecteurs, les incertitudes et les manifestations indésirables éventuelles. Les risques et les incertitudes doivent être communiqués par messages culturellement appropriés. Les personnes concernées devraient être invitées régulièrement à faire part de leurs commentaires dans le but d'adapter la mise en œuvre du programme. Il est souhaitable de consigner et de suivre systématiquement les initiatives de conseils et le consentement éclairé des bénéficiaires d'un TPT pour assurer une mise en œuvre efficace. Les mesures prises par anticipation, notamment le suivi systématique clinique et de laboratoire (lorsqu'il est indiqué) doivent faire partie intégrante de la gestion par les programmes des TPT pour s'assurer que les personnes traitées restent sans risque tout au long du traitement.

Consentement éclairé

Un consentement explicite est généralement requis pour commencer un TPT puisque le sujet ne présente pas de risque immédiat pour d'autres, que les bienfaits potentiels dépendent essentiellement du contexte et peuvent être compensés par le risque de méfaits pour certains individus. Professionnellement, le prestataire a généralement l'obligation d'obtenir ce consentement. Qu'il soit consigné par écrit ou non dépend de la pratique locale. Un consentement éclairé nécessite une communication appropriée et efficace sur les incertitudes possibles et sur les perspectives de réduction du risque (souvent incertaines compte tenu du risque de réinfection). Le personnel infirmier et d'autres agents de santé intervenant en première ligne peuvent être formés aux conseils sur le TPT et ses options ainsi qu'à l'interprétation des résultats des tests de dépistage d'une infection tuberculeuse ou d'une tuberculose-maladie. Outre les bienfaits et les risques pour les patients, des informations doivent aussi être transmises sur les conséquences d'un TPT pour la famille et la communauté d'un patient. Les programmes nationaux doivent envisager d'élaborer des stratégies de communication sur le TPT, en s'attachant en particulier sur les bienfaits, les risques et les incertitudes tout en se conformant au contexte culturel et linguistique et en impliquant la communauté, les personnes ayant fait l'expérience d'un TPT et d'anciens patients tuberculeux.

Point important : Il est extrêmement important de dispenser des conseils avant un TPT pour le respect des droits de l'homme. Les programmes nationaux doivent essentiellement prendre en compte les ressources afin de renforcer la composante conseils dans la planification et dans l'allocation des ressources, pour faire en sorte que toutes les personnes identifiées admissibles à un TPT puissent choisir en toute connaissance de cause d'accepter ou de refuser le TPT, en s'appuyant sur la compréhension claire des bienfaits et des méfaits possibles de ce traitement.

Questions d'éthique relatives aux services de TPT

- En l'absence de facteurs de risques particuliers, la plupart des personnes porteuses d'une infection tuberculeuse NE développeront PAS de tuberculose-maladie.
- La faible valeur prédictive des tests actuels pour déterminer qui évoluera d'une infection tuberculeuse vers la tuberculose-maladie rend moins certaine l'efficacité du TPT au niveau individuel.
- Il n'existe actuellement aucun test permettant de déterminer qu'un TPT a réussi pour une personne.
- Il existe un risque d'émergence, bien que très faible, d'une pharmacorésistance si le TPT est administré en présence d'une tuberculose-maladie.
- Le TPT comporte un risque de manifestations indésirables dont certaines sont graves (comme une hépatotoxicité). Considérant que ces réactions sont provoquées par un traitement administré à quelqu'un généralement en bonne santé, cela rend leur survenue d'autant plus regrettable.
- Mise à part sa toxicité, le TPT présente un inconvénient supplémentaire, à savoir un fardeau psychologique et des coûts liés à l'anxiété.
- Le TPT comporte le risque de stigmatisation et de discrimination relatives à la tuberculose.
- Le TPT implique des conséquences financières pour le ménage en relation avec les tests, l'adhésion au traitement et les soins.
- Même si le TPT protège de la maladie, il y a toujours un risque de réinfection. Le risque de tuberculose-maladie est plus élevé parmi les groupes déjà marginalisés et d'autant plus susceptibles de résider dans des lieux surpeuplés ou la lutte anti-infectieuse est quasi inexistante. L'accès de ces groupes au dépistage de la tuberculose et au traitement préventif de la tuberculose doit être considéré prioritaire pour améliorer le respect de l'équité et des droits de l'homme, et la solidarité. Des mesures doivent être prises pour agir contre les inégalités existantes dans l'accès aux services et pour faire respecter les droits de l'homme, pour que la vulnérabilité des groupes

cibles ne les empêche pas d'accéder aux services de dépistage et au traitement et n'entraîne pas la violation de leurs droits. Toute intervention en faveur des groupes vulnérables, y compris des personnes criminalisées ou incarcérées et des enfants, doit comprendre des mesures visant à réduire au minimum le risque de stigmatisation comme la protection de la confidentialité des données personnelles et du consentement éclairé. Il peut être nécessaire d'apporter une aide pour couvrir les coûts sociaux et économiques des tests de dépistage, du traitement et des interventions qui réduisent au minimum la charge pour la personne sous TPT (comme exiger une seule visite et l'accès à un protocole de TPT plus court et plus sûr).

Dépistage obligatoire de la tuberculose aux frontières et parmi les groupes à risque

- **Les migrants** soumis à un dépistage de tuberculose-maladie peuvent aussi être automatiquement soumis à un dépistage de l'infection tuberculeuse. Le dépistage de l'une ou l'autre de ces pathologies doit toujours avoir pour but de dispenser des soins médicaux appropriés mais jamais pour expulser ou refuser une entrée dans le pays. Si une infection tuberculeuse implique un futur risque potentiel pour une petite minorité de personnes, l'exclusion ou le report d'une immigration pour la seule raison d'une infection ne se justifie pas et est contraire à l'éthique. Le statut de la personne (test positif pour l'infection tuberculeuse ou sous TPT) ne doit pas empêcher une procédure d'immigration. Ce point doit être pris en compte dans les lois ou autres réglementations politiques existantes. Les personnes doivent être soumises aux tests de dépistage de l'infection tuberculeuse et recevoir un TPT dans le strict respect des droits de l'homme et des principes d'éthique.
- **Les agents de santé** sont exposés à un risque accru d'infection tuberculeuse et/ou de tuberculose-maladie lorsque les mesures de lutte contre l'infection manquent d'efficacité. Les agents de santé ont le droit de pouvoir travailler dans un environnement professionnel sain et en tant que professionnels, ils ont l'obligation d'agir de façon à réduire au minimum tout risque d'effet préjudiciable pour les personnes bénéficiant de leurs soins. Toute réflexion sur les dépistages obligatoires doit tenir compte de la charge que cela impose aux agents de santé et des risques potentiels pour d'autres. Les politiques doivent évaluer la probabilité d'une transmission (par exemple si les agents de santé exercent dans un service de soins cliniques ou ambulatoires dans lequel eux-mêmes ou leurs patients se trouvent plus fortement exposés), et la mesure dans laquelle les patients risquent de se trouver en souffrance en développant une tuberculose-maladie (comme les patients immunodéprimés). Si les agents de santé sont, par leur profession, exposés à la tuberculose ou même sont soumis à un dépistage et à un traitement, alors cela induit une obligation réciproque pour le système de santé d'alléger autant que possible les charges que l'infection fait peser sur eux. Ce peut être par la gratuité du dépistage et du traitement préventif de la tuberculose et par d'importants investissements pour améliorer les mesures anti-infectieuses et réduire ainsi le risque pour les agents de santé, les patients et plus largement, la communauté. Toute décision prise de dépister régulièrement l'infection tuberculeuse et/ou la tuberculose-maladie parmi les agents de santé doit toujours s'appuyer sur des données de qualité prouvant le risque de transmission et les bienfaits tant pour les agents de santé que pour d'autres personnes pouvant être touchées.

Participation de la communauté : Souvent, les communautés touchées ne se rendent pas bien compte de l'intérêt des mesures de prévention, de la nécessité de protéger leurs membres de la tuberculose et ne savent pas quelle différence il y a entre une infection tuberculeuse et une tuberculose-maladie. La participation de la communauté et l'éducation sanitaire jouent un grand rôle en permettant de s'assurer que les personnes et les communautés peuvent choisir en toute connaissance de cause d'accepter ou de refuser un TPT.

En conclusion, les politiques doivent être évaluées par les utilisateurs finals sous l'angle de l'éthique et les expériences et points de vue des populations touchées doivent être rassemblés après la mise en œuvre, pour examiner les éventuels effets inattendus et pour s'assurer que les données probantes sur lesquelles ils reposent restent pertinentes et d'actualité. Les soins dans les TPT centrés sur la personne impliquent, entre autres, qu'ils soient dispensés équitablement, sans désavantager davantage les populations marginalisées et vulnérables. Ils sont axés sur les aspects des TPT relatifs aux

droits de l'homme pour faire en sorte que la loi, la politique et la pratique prévoient une protection suffisante pour réduire au minimum stigmatisation, discrimination, violation de l'intégrité corporelle ou restrictions dans la liberté de mouvements. Les personnes auxquelles on propose un test de dépistage et un traitement doivent comprendre suffisamment bien les incertitudes qui y sont associées pour être capables de participer aux prises de décision sur les options de soins. Ces principes directeurs s'inspireront mieux d'un ensemble de principes établis en relation avec les droits de l'homme, comme le consentement, l'absence de contrainte et le respect de la confidentialité.

Point important : Les ministères de la santé doivent envisager l'élaboration de stratégies de communication sur les traitements préventifs de la tuberculose en faisant participer des personnes choisies parmi différents groupes cibles de population qui ont pris un TPT. Un examen de la pertinence des moyens de communication à leur disposition et de leur diffusion peut permettre aux personnes et aux communautés d'acquérir davantage d'autonomie dans les décisions à prendre en toute connaissance de cause concernant le TPT.

Annexe 1. Liste des principaux messages

Messages à l'intention du ministère de la santé

- Le 26 septembre 2018, au cours de la toute première Réunion de haut niveau des Nations Unies sur la tuberculose, les chefs d'États et de gouvernements se sont engagés à *"faire en sorte que les personnes les plus susceptibles de tomber malade ne contractent pas la tuberculose en améliorant rapidement l'accès au dépistage de l'infection tuberculeuse, selon la situation du pays, et en fournissant un traitement préventif, l'accent étant mis sur les pays durement touchés, de sorte qu'au moins 30 millions de personnes, dont 4 millions d'enfants âgés de moins de 5 ans, 20 autres millions de personnes vivant au contact de personnes atteintes de tuberculose dans leur foyer, et 6 millions de personnes vivant avec le VIH, reçoivent un traitement préventif d'ici à 2022, et dans l'optique d'en atteindre des millions d'autres, et se sont engagés également à mettre au point de nouveaux vaccins et à proposer d'autres stratégies de prévention de la tuberculose, notamment des stratégies de prévention et de contrôle de l'infection et des approches sur mesure, et à adopter des mesures visant à prévenir la transmission de la tuberculose au travail, à l'école, dans les transports en commun, dans les centres de détention et autres environnements collectifs."*(11).
- En mai 2014, les chefs d'États ont adopté une résolution de l'Assemblée mondiale de la Santé approuvant la Stratégie de lutte contre la tuberculose accompagnée de cibles, qui vise à mettre un terme à l'épidémie mondiale de tuberculose entre 2015 et 2035, en réduisant de 95 % le nombre de décès par tuberculose et de 90 % l'incidence des cas. Cette stratégie fixe aussi des cibles pour fournir un traitement préventif de la tuberculose (TPT) à 90 % des personnes jugées admissibles à l'horizon 2025. (8).
- Le TPT est une intervention efficace qui a fait ses preuves et permet d'éviter le développement de la tuberculose-maladie en réduisant ce risque de 60 à 90 %, par comparaison avec les personnes qui n'ont pas obtenu ce traitement (136).
- Le TPT, administré aux personnes les plus exposées au risque d'évolution de l'infection tuberculeuse vers la tuberculose-maladie, reste une intervention mondiale essentielle destinée à mettre fin à la tuberculose. Le TPT fait partie d'un plus large ensemble d'activités – allant du dépistage de la tuberculose-maladie à la lutte contre l'infection tuberculeuse, à la prévention de l'infection à VIH et aux soins associés, à la prise en charge d'autres comorbidités et risques sanitaires, au meilleur accès à des soins de santé universels et à la protection sociale en vue d'éradiquer la pauvreté.
- Un grand nombre de décès dus à la tuberculose auraient pu être évités si le TPT avait été déployé à l'échelle mondiale conformément aux recommandations de l'OMS sur son usage par les programmes en 2008 (137). Il est donc nécessaire de prendre des mesures urgentes pour son application à l'échelon national afin d'éviter de grandes souffrances, des coûts catastrophiques et de nombreux décès. Si les programmes commencent maintenant à appliquer le TPT, les pays pourront accélérer leur progression vers les cibles de la stratégie Mettre fin à la tuberculose.
- La gestion par les programmes des traitements préventifs de la tuberculose est un élément essentiel du cadre d'action visant à éliminer la tuberculose dans tous les pays et cette initiative doit être poursuivie résolument, en particulier dans les régions de faible incidence des cas de tuberculose.
- Des TPT plus courts comportant un médicament de la classe des rifamycines (4R, 3HR, 3HP, 1HP) peuvent proposer depuis peu des variantes au traitement préventif à l'isoniazide qui, depuis longtemps, a constitué la principale méthode. Un protocole plus court pour le TPT a plus de chances d'être achevé grâce à sa plus grande tolérance et à sa facilité de gestion par les programmes ; il a donc un plus grand potentiel pour sauver des vies. La demande d'accès à un TPT doit être accentuée par une plus grande sensibilisation des personnes à risque de tuberculose et des

communautés touchées par la tuberculose. Les programmes nationaux doivent être conscients qu'il est de leur responsabilité de délivrer un TPT.

- L'accès à des tests rapides et à des recherches pour diagnostiquer une tuberculose-maladie et une infection tuberculeuse (comme le Xpert MTB/Rif, la radiographie pulmonaire, le test urinaire de lipoarabinomannane, les tests TCT/IGRA) doit être amélioré grâce à des investissements dans les infrastructures, les ressources humaines et les moyens logistiques afin d'appuyer le déploiement du TPT à l'échelon national.
- Il est nécessaire de mettre en place des dispositifs et d'investir pour renforcer la capacité du personnel infirmier et des agents de santé à conseiller les personnes vivant avec le VIH et les patients tuberculeux, leurs familles et les sujets contacts pour leur faire connaître le TPT, le lancement d'un TPT, le suivi du traitement, l'identification et la prise en charge des manifestations indésirables ainsi que les signes d'une possible toxicité et le moment de décider d'interrompre le TPT lorsque c'est nécessaire.
- Investir dans le renforcement de l'enregistrement et de la notification systématiques au moyen d'outils numériques pour la gestion par les programmes des TPT permettra de suivre les progrès réalisés dans la gestion des programmes et l'allocation des ressources.
- Les groupes prioritaires pour bénéficier d'un TPT sont notamment les contacts domestiques ou étroits de patients tuberculeux, les personnes vivant avec le VIH, celles présentant d'autres déficits immunitaires ou des pathologies cliniques les prédisposant (comme la silicose, une dialyse, une greffe d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques). Les programmes nationaux peuvent envisager d'intégrer le TPT dans leur plan de détection active des cas de tuberculose applicable aux populations à risque.

Messages à l'intention des agents de santé

- Le TPT sauve des vies, interrompt la transmission de l'infection tuberculeuse, prévient la maladie et évite les souffrances dues à la tuberculose. Certaines des preuves les plus indiscutables sont obtenues grâce à l'essai TEMPRANO, qui a consisté à étudier le traitement préventif à l'isoniazide auprès des personnes vivant avec le VIH en Côte d'Ivoire. Parmi les participants qui ont reçu un traitement préventif à l'isoniazide, la mortalité a baissé de 37 %, qu'ils aient été ou non sous TARV, et ceux ayant reçu à la fois un traitement préventif à l'isoniazide et un TARV ont été mieux protégés contre une forme grave de la maladie et un décès (17).
- Les protocoles recommandés actuellement pour le TPT offrent une protection durable après une cure complète pour les personnes vivant avec le VIH, les sujets contacts VIH-négatifs et d'autres groupes à risque. On a constaté que la protection obtenue avec le traitement préventif à l'isoniazide durait entre 6 et 19 ans.
- Il existe plusieurs protocoles pour le TPT, certains associant deux antituberculeux (isoniazide et rifapentine ou rifampicine) et ne durant que 3 à 4 mois. Des données probantes montrent qu'ils sont aussi efficaces que les anciens traitements pour empêcher une progression vers la tuberculose-maladie et qu'ils sont plus faciles à terminer que les anciens traitements. Bien qu'ils puissent coûter plus cher à court terme, la protection qu'ils assurent présente un meilleur rapport coût-efficacité puisqu'un plus grand nombre de personnes vont au bout du traitement qui leur est prescrit. Les personnes suivant des protocoles de plus courte durée sont plus susceptibles (jusqu'à trois fois plus) d'achever le TPT dans son intégralité que celles suivant des protocoles plus longs et il en résulte de meilleurs résultats et davantage de vies sauvées.
- Avant de commencer un TPT, les conseils dispensés aux personnes à risque et à leurs familles sont essentiels pour : leur permettre de décider en toute connaissance de cause d'accepter ou de refuser un TPT, d'observer le protocole choisi pour le TPT et d'encourager la notification rapide des manifestations indésirables. Il est indispensable de faire comprendre aux personnes sous TPT les signes et symptômes de manifestations indésirables graves comme l'hépatite médicamenteuse.
- Expliquer à une personne qu'un traitement médical de plusieurs semaines voire de plusieurs mois, même si cette personne n'est pas malade, peut être difficile et prendre du temps. Il est important également de soutenir la personne et de veiller à ce qu'elle observe son traitement dans son intégralité.

- Il n'existe à ce jour aucune donnée probante claire montrant une pharmacorésistance accrue de la tuberculose due à la gestion par les programmes d'un traitement préventif de la tuberculose. Mais tout doit être fait pour exclure une tuberculose-maladie en appliquant les procédures recommandées. Si le résultat du dépistage est négatif, une tuberculose-maladie sera très peu probable. Refuser un TPT c'est manquer une occasion de protéger les personnes et les communautés d'une maladie et de décès que l'on peut éviter et cela pourrait être considéré contraire à l'éthique.
- Il est important de prendre en compte la crainte d'effets nocifs pour des personnes autrement en bonne santé. Cependant, un tout petit pourcentage de personnes sous TPT constatent des manifestations indésirables et la plupart de ces manifestations se résolvent d'elles-mêmes et sont réversibles. Les protocoles plus courts comportant un médicament de la classe des rifamycines présentent un meilleur profil d'innocuité. Disposer d'options pour différentes populations peut contribuer à réduire le risque au minimum.
- Toutes les personnes auxquelles on a prescrit un TPT doivent être informées clairement sur le protocole thérapeutique, sur les éventuelles manifestations indésirables ("effets secondaires") et sur les alertes sanitaires à surveiller, pour contacter leur prestataire de soins de santé ou pour interrompre le TPT.
- L'enregistrement et la notification systématiques sont importants à la fois pour informer la personne sur ses soins et pour assurer le suivi des indicateurs d'efficacité des programmes.
- Avec une formation appropriée en matière de connaissances et de compétences, le personnel infirmier et d'autres agents de santé intervenant en première ligne dans les zones périphériques peuvent assurer la plupart des fonctions cliniques requises pour la gestion par les programmes des traitements préventifs de la tuberculose. Cela concerne notamment les décisions relatives aux tests de dépistage de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose-maladie, l'interprétation des résultats, l'admissibilité à un TPT, le lancement d'un TPT et le suivi de l'observance de ce traitement, devoir décider de suspendre ou de modifier le protocole du TPT (par exemple dans le cas de manifestations indésirables) ou de le relancer (par exemple après une interruption du traitement par la personne). Dans la plupart des cas, il n'est pas nécessaire de demander l'avis d'un médecin ou d'un spécialiste pour prendre ces décisions sur un TPT bien que de telles éventualités devraient être prévues.

Messages à l'intention des personnes vivant avec le VIH et des personnes auxquelles on a proposé un TPT

- Vous (les membres de votre famille) N'AVEZ PAS de tuberculose évolutive. Vous (les membres de votre famille) avez peut-être une infection pouvant évoluer en tuberculose évolutive. La tuberculose est une maladie grave qui pourrait menacer votre vie et se propager aux membres de votre famille, à vos voisins et à vos collègues de travail.
- Votre médecin ou votre soignant a déterminé que vous pouviez bénéficier d'un traitement préventif de la tuberculose (vous ou des membres de votre famille) malgré le fait que vous (ou des membres de votre famille) soyez actuellement en bonne santé. Un traitement préventif de la tuberculose (TPT) peut réduire de 60 à 90 % le risque que vous contractiez la tuberculose. Pour la plupart des personnes, le TPT ne procurera aucune gêne ou manifestation indésirable ("effets secondaires"). Toutefois, en cas de manifestations indésirables, votre aidant assurera un suivi régulier avec vous et dispensera les soins nécessaires pour les surmonter. Votre prestataire de soins de santé vous informera des manifestations indésirables les plus courantes liées au TPT qui vous est proposé. Pour autant, vous êtes libre d'accepter ou de refuser un TPT ou de l'interrompre si vous l'avez commencé.
- La protection assurée par le TPT est optimale uniquement lorsque le traitement prescrit est achevé dans son intégralité. Si vous décidez d'accepter le TPT, veuillez suivre les indications de votre aidant.
- Si vous (les membres de votre famille) constatez une manifestation indésirable, consultez votre agent de santé le plus rapidement possible. Si vous remarquez des signes de danger (comme des signes d'ictère – jaunissement de la peau et du blanc des yeux) interrompez le TPT et demandez des soins et une aide dans un établissement de santé.

- Si vous (les membres de votre famille) êtes sous un TPT comportant un médicament de la classe des rifamycines et souhaitez éviter une grossesse, il est important que vous sachiez que la rifapentine (et d'autres médicaments de ce groupe) diminue l'efficacité des contraceptifs hormonaux (138). Vous (les membres de votre famille) devrez envisager d'utiliser une méthode différente de contraception ou un contraceptif barrière si votre TPT comporte de la rifapentine ou de la rifampicine.
- À l'intention des parents ou des représentants légaux : administrer un TPT à vos enfants les protégera de la tuberculose qui peut être difficile à diagnostiquer et peut avoir des effets nocifs de longue durée. Des médicaments adaptés aux enfants qui se dissolvent dans l'eau et ont bon goût sont désormais disponibles et rendent la prise régulière du traitement plus facile pour l'enfant.



Messages à l'intention de la communauté


- La tuberculose est une maladie contagieuse qui se propage par voie aérienne lorsqu'une personne atteinte d'infection tuberculeuse tousse. La tuberculose est associée à des taux élevés de morbidité et de mortalité, même lorsqu'elle est traitée. Même lorsque les patients tuberculeux achèvent leur traitement et guérissent, certains restent porteurs de graves lésions aux poumons ou à d'autres organes qui peuvent avoir une incidence négative sur la qualité de leur vie.
- Pourtant, la tuberculose peut être évitée et mieux vaut prévenir que guérir. On dispose d'un certain nombre d'options pour prévenir la tuberculose et réduire la charge qu'elle fait peser sur la communauté. Ces options sont notamment la détection précoce et le traitement de la tuberculose-maladie, la vaccination des nourrissons par le BCG et l'administration d'un traitement préventif (TPT) aux personnes en bonne santé mais qui se sont trouvées exposées à la tuberculose ou à un risque plus élevé de développer une tuberculose-maladie.
- Dans les activités qu'ils mènent pour réduire le nombre de personnes atteintes chaque année par la tuberculose, les pays se sont engagés à offrir un TPT aux personnes s'étant trouvées exposées ou à celles déjà porteuses d'une infection tuberculeuse, même si elle n'a pas encore évolué vers une tuberculose-maladie, comme les personnes vivant avec le VIH, les enfants et les membres de la famille de patients tuberculeux. Administrer un traitement à ces personnes leur évitera de contracter une tuberculose-maladie et maintiendra la communauté en meilleure santé.
- L'infection tuberculeuse est très courante. Les membres de la communauté qui ont besoin d'un TPT ne sont pas malades, ne toussent pas et ne risquent pas de transmettre la tuberculose à d'autres. Un TPT est prescrit pour réduire au minimum le risque qu'une personne développe plus tard une tuberculose-maladie. Il protège aussi la communauté puisque la tuberculose est une maladie contagieuse.
- Les médicaments composant le TPT sont généralement sans risque. Des protocoles plus courts du TPT associant deux antituberculeux – isoniazide et rifapentine ou rifampicine – sont désormais disponibles. Des données probantes montrent l'efficacité de ces traitements pour prévenir l'évolution vers la tuberculose-maladie. Ces protocoles de TPT ont quelques effets secondaires et sont plus faciles à prendre. Il peut être toujours difficile pour les personnes porteuses d'une infection tuberculeuse asymptomatique de comprendre qu'elles ont besoin de prendre des médicaments pour traiter l'infection.
- À l'inverse du traitement de la tuberculose-maladie qui dure au moins 6 mois, des protocoles plus courts du TPT pouvant être achevés en 4 à 12 semaines sont désormais disponibles. Pour être efficaces, tous les TPT doivent être achevés conformément à la prescription.
- Il peut être difficile pour une personne d'aller au bout d'un traitement préventif dans son intégralité. Il existe des façons d'aider des personnes sous TPT à aller au bout de leur traitement en collaborant avec les agents de santé communautaires, les communautés touchées, les personnes qui ont survécu à la tuberculose, les associations de la société civile et les organisations non gouvernementales.
- En maintenant des adultes exempts de tuberculose, on pourra éviter d'exposer les enfants à la tuberculose et ils pourront grandir et vivre en meilleure santé. En même temps, le maintien des personnes vivant avec le VIH exemptes de tuberculose leur permettra de moins souffrir et de vivre en meilleure santé et plus longtemps, sans tuberculose.

- Les personnes vivant avec le VIH qui répondent bien à un TARV peuvent tout de même contracter la tuberculose. Leur infection tuberculeuse peut passer inaperçue et rester sans traitement pendant longtemps, jusqu'à ce qu'il soit trop tard. Prendre un TPT les protégera de la tuberculose-maladie. Ne pas prendre de TPT, c'est manquer une occasion de les empêcher de contracter inutilement une maladie ou même de mourir.
- La plupart des enfants qui se sont trouvés infectés par le bacille de la tuberculose l'ont été par l'intermédiaire d'un adulte – que ce soit un parent ou quelqu'un d'autre dans le foyer. Ils sont aussi exposés à un plus grand risque de développer une tuberculose au cours des années suivantes et pourront bénéficier d'un TPT. Lorsqu'une tuberculose-maladie est diagnostiquée chez quelqu'un dans un foyer, il est important d'examiner les membres de la famille y compris les enfants et de les encourager à suivre un traitement préventif de la tuberculose.
- Il est nécessaire de susciter une demande en communiquant des informations aux communautés sur l'accès au TPT et en préconisant le TPT auprès des personnes ayant besoin d'être protégées d'une infection tuberculeuse et d'une tuberculose-maladie.
- La communauté des personnes vivant avec le VIH, les personnes tuberculeuses, celles ayant survécu à une tuberculose, des associations de la société civile travaillant auprès d'enfants, des organisations de la société civile et des ONG engagées dans la lutte contre la tuberculose, toutes visent un même objectif à savoir promouvoir résolument le traitement préventif de la tuberculose. Leur rôle est important dans l'identification des symptômes auprès des sujets contacts dans les ménages et dans la communauté, en encourageant les personnes à obtenir un TPT ou en les transférant vers des services de TPT, en menant campagne ou en plaidant en collaboration avec les ministères de la santé locaux et nationaux pour obtenir des ressources et intensifier la demande d'accès à un TPT dans leurs pays et dans les localités.


Comment nous protéger de la tuberculose

À propos du traitement préventif de la tuberculose



La tuberculose est l'une des 10 premières causes de décès dans le monde. Elle est due au bacille de la tuberculose qui se transmet par voie aérienne lorsqu'une personne atteinte de tuberculose-maladie parle, tousse ou éternue.

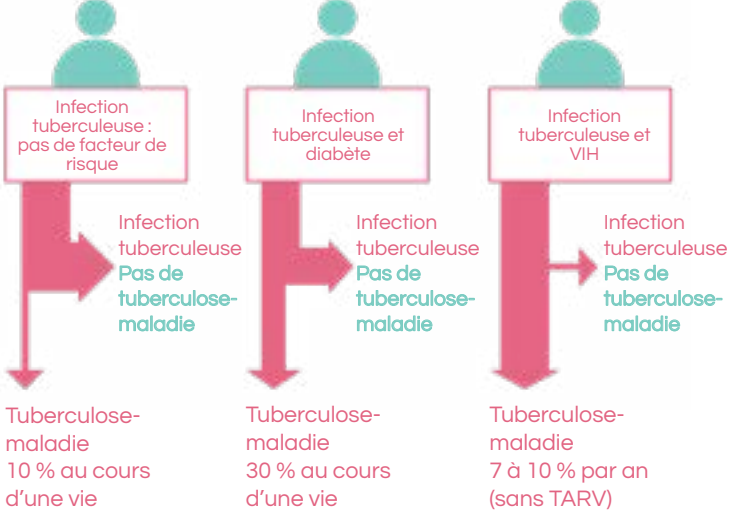


Lorsque le bacille de la tuberculose pénètre dans un organisme, deux éventualités sont possibles :

- Le bacille sera tué par le système immunitaire de l'organisme avant de pouvoir faire du mal.

OU

- Le bacille restera confiné dans votre système immunitaire. Une infection tuberculeuse peut évoluer en tuberculose-maladie plus tard dans la vie d'une personne infectée. Cette éventualité est plus probable si votre système immunitaire est affaibli.



Infection tuberculeuse : pas de facteur de risque	Infection tuberculeuse et diabète	Infection tuberculeuse et VIH
Infection tuberculeuse Pas de tuberculose-maladie	Infection tuberculeuse Pas de tuberculose-maladie	Infection tuberculeuse Pas de tuberculose-maladie
Tuberculose-maladie 10 % au cours d'une vie	Tuberculose-maladie 30 % au cours d'une vie	Tuberculose-maladie 7 à 10 % par an (sans TARV)

Le traitement préventif de la tuberculose (TPT) est l'une des méthodes les plus efficaces pour prévenir la tuberculose-maladie après une exposition au bacille responsable de la tuberculose.

Le risque de contracter le bacille de Koch augmente considérablement lorsque vous vous trouvez en contact étroit avec une personne tuberculeuse et que votre système immunitaire est faible.

Des maladies comme l'infection à VIH, le diabète et la silicose affaiblissent le système immunitaire. Certains médicaments prescrits contre d'autres maladies peuvent aussi affaiblir le système immunitaire.

Il est important de traiter une infection tuberculeuse même lorsqu'on n'est pas malade car cela apportera une protection, exactement comme la protection incendie protège une maison même lorsqu'il n'y a pas d'incendie.

Qui a besoin d'un traitement préventif de la tuberculose ?

Les personnes vivant avec le VIH	D'autres groupes à risque
Les sujets en contact étroit avec des patients tuberculeux	Les patients sous dialyse ou sous traitement anti-TNF (facteur de nécrose tumorale) et les patients se préparant à une greffe d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques.
Les adultes, les adolescents et les enfants de tous âges.	Les patients atteints de silicose doivent aussi être soumis systématiquement à un test et être traités contre une infection tuberculeuse latente.
Les enfants de moins de 5 ans sont particulièrement vulnérables.	

Les groupes cibles pour un TPT tels que définis dans les lignes directrices 2020 de l'OMS sur le TPT.

Diagnostiquer une infection tuberculeuse

- Le test cutané à la tuberculine (TCT) ou le test de libération de l'interféron gamma (IGRA) peut être utilisé pour diagnostiquer une infection tuberculeuse. La disponibilité et l'accessibilité économique de ces tests peuvent varier selon la politique de chaque pays. Ni le TCT ni le test IGRA ne peut être utilisé pour diagnostiquer une tuberculose évolutive.
- Le dépistage par le TCT ou par test IGRA n'est pas un impératif préalable indispensable à une mise sous TPT des personnes vivant avec le VIH ou des enfants de moins de 5 ans exposés à la tuberculose dans leur foyer. Cependant, on attend des pays qu'ils renforcent les infrastructures nécessaires à la réalisation de ces tests.



Le traitement préventif de la tuberculose (TPT)

De multiples options sont possibles et votre médecin pourra choisir la meilleure option pour vous.

1

3HP

Une fois par semaine, prise d'isoniazide (INH ou H) associée à rifapentine (P) pendant 12 semaines, 12 doses au total pour adultes, adolescents et enfants de plus de 2 ans.

2

1HP

Une dose par jour d'isoniazide associée à rifapentine pendant un mois pour les adolescents et les enfants de plus de 12 ans.

Ces deux protocoles (3HP et 1HP) peuvent aussi être administrés aux personnes vivant avec le VIH.

3

3HR

Une prise quotidienne de rifampicine (R) associée à isoniazide pendant 3 mois pour adultes et enfants. Ce protocole peut aussi être administrés aux personnes vivant avec le VIH et qui suivent un TARV dont le protocole est compatible avec la rifampicine. Des formulations adaptées aux enfants sont disponibles dans plusieurs pays.

4

6H/9H/36H

Soit une dose quotidienne d'isoniazide pendant 6 mois pour adultes et enfants, soit une dose quotidienne d'isoniazide pendant 9 mois pour adultes et enfants, soit une dose quotidienne d'isoniazide pendant 36 mois pour les personnes vivant avec le VIH dans des pays à forte transmission de tuberculose.

5

4R

Une dose quotidienne de rifampicine pendant 4 mois pour adultes et enfants.



Tout en étant sous des protocoles contenant de l'isoniazide, les patients peuvent prendre un complément de vitamine B6 pour prévenir une neuropathie périphérique. La vitamine B6 est indispensable aux personnes à haut risque, comme les personnes vivant avec le VIH, les sujets malnutris et les femmes enceintes.

Si la vitamine B6 n'est pas disponible, un complexe vitaminique B peut être une option. La non-disponibilité de la vitamine B6 ne doit pas faire obstacle au lancement d'un TPT, ce qui est le cas actuellement dans certains pays.

Nécessité de susciter une demande de la communauté

Malgré les bienfaits reconnus du TPT, on constate un manque de connaissances parmi les membres de la communauté. Ceux-ci doivent obtenir les bonnes informations et lancer une campagne visant à susciter une demande de TPT comme stratégie pour mieux comprendre le TPT. Ce point est important car les personnes infectées par le bacille de la tuberculose et risquant de développer une tuberculose-maladie peuvent se sentir bien et donc ne pas juger nécessaire de prendre ce traitement.

Questions fréquemment posées par les personnes vivant avec le VIH

Je ne me suis jamais trouvé au contact d'une personne que je sais être atteinte de tuberculose. Dois-je tout de même prendre un traitement préventif de la tuberculose ?

Oui. Les personnes vivant avec le VIH sont plus exposées au risque de développer rapidement une tuberculose évolutive du fait de leur faiblesse immunitaire.

Je suis déjà sous TARV, quel est mon risque de contracter une tuberculose ?

Bien que la prise régulière de TARV réduise globalement le risque de contracter une tuberculose, le risque d'être infecté par le bacille de la tuberculose reste élevé même sous TARV comparé aux personnes séronégatives pour le VIH. La prise concomitante d'un TPT et d'un TARV réduit considérablement le risque de tuberculose.

Puis-je prendre en même temps un TARV et un TPT ?

Oui. Un TARV et un TPT peuvent être pris en même temps.



J'ai déjà été traité contre la tuberculose il y a trois ans. Ai-je tout de même besoin de prendre un traitement préventif de la tuberculose ?

Oui parce qu'un traitement antituberculeux antérieur ne vous protège pas d'une réinfection tuberculeuse.

Si je prends un TPT, combien de temps dure la protection contre la tuberculose ?

Plusieurs études ont montré que le TPT réduisait l'incidence des cas de tuberculose pendant 7 à 15 ans. Le TPT sauve des vies, prévient la maladie et évite de souffrir.

Ai-je besoin de prendre un TPT si je vis avec le VIH et suis sous TARV et si j'ai un taux élevé de lymphocytes CD4+ ?

Oui, tous les adultes et les adolescents vivant avec le VIH doivent prendre un TPT dans le cadre d'un ensemble complet de soins anti-VIH, quel que soit leur taux de CD4+.

Je suis consommateur de drogue séropositif pour le VIH et suis sous thérapie de substitution aux opioïdes. Je n'ai pas commencé de TARV. Ai-je besoin de prendre un traitement préventif de la tuberculose ?

Oui. La prévalence de l'infection tuberculeuse et l'incidence des cas de tuberculose-maladie sont plus élevées chez les consommateurs de drogues. Les personnes sous thérapie de substitution aux opioïdes et prenant le protocole 3HP du TPT doivent être surveillées étroitement pour guetter tout signe de sevrage opiacé et toute autre manifestation indésirable. Il vaut mieux éviter la rifampicine.

Je vis avec le VIH et suis aussi infecté par le virus de l'hépatite C. Puis-je prendre un TPT ?

Oui mais il faudra peut-être modifier le protocole. Les personnes ayant contracté une hépatite C doivent consulter leur prestataire de soins de santé ou leur médecin traitant.

Comment pouvons-nous exclure tout risque de tuberculose évolutive chez les personnes vivant avec le VIH avant de commencer un traitement préventif de la tuberculose ?

Tout risque d'une tuberculose évolutive peut être exclu chez les adultes et les adolescents vivant avec le VIH grâce au dépistage de symptômes de la tuberculose. Quiconque signale une toux, de la fièvre, une perte de poids et des suees nocturnes doit être soumis à un autre test de dépistage de la tuberculose. Ceux qui ne présentent aucun symptôme doivent se voir proposer un TPT en plus de leur TARV.

Les femmes enceintes vivant avec le VIH doivent-elles prendre un TPT ?

Oui. Les femmes enceintes vivant avec le VIH sont exposées à un risque de tuberculose pouvant avoir de graves conséquences sur la mère mais aussi sur le fœtus. Une grossesse ne doit pas interdire à la femme enceinte de bénéficier d'un TPT, mais elle devra être suivie de près pour surveiller d'éventuels effets secondaires.



Questions d'ordre général

Pourquoi devrais-je prendre des comprimés pour traiter une infection tuberculeuse alors que je ne me sens pas malade ?

Si l'on vous a conseillé de prendre un TPT, c'est parce que votre agent de santé ou votre clinicien considère que vous avez un risque accru que votre infection évolue en tuberculose-maladie. En prenant un TPT dans son intégralité, vous pouvez prévenir ce risque.

Que dois-je faire si je constate des réactions indésirables aux médicaments ?

Si lorsque vous êtes sous TPT vous constatez certains symptômes, vous devez immédiatement contacter votre prestataire de soins de santé. Ces symptômes sont généralement une anorexie (perte d'appétit), des nausées, des vomissements, une gêne abdominale, une fatigue persistante ou une faiblesse, des urines foncées, des selles pales ou un ictère.

Qui doit être soumis au dépistage d'une infection tuberculeuse et être traité en conséquence ?

Les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons vivant avec le VIH, les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans en contact avec des patients tuberculeux et les groupes à risques cliniques séronégatifs pour le VIH comme les personnes sous traitement anti-TNF ou sous dialyses ou se préparant à une greffe d'organe ont la plus forte probabilité de développer une tuberculose-maladie et doivent être soumis en priorité à un dépistage systématique de l'infection tuberculeuse et être traités en conséquence, quel que soit l'environnement dans lequel ils vivent.

REMERCIEMENTS

M^{me} Archana Oinam
M^{me} Blessina Kumar
Global Coalition of TB Activists

M^{me} Esty Febriani
LKNU (Indonésie)

D^r Jamie Tonsing
D^r Karuna Sagili
L'Union

M^{me} Mona Balani
NCPI+ (Inde)

M^{me} Nandita Venkatesan
Journaliste et militante

D^r Rohit Sarin
National Institute of Tuberculosis
and Respiratory Diseases

D^r Sarabjit Chadha
FIND

D^r Sreenivas Nair
Partenariat Halte à la tuberculose

Un appel à l'action commun pour déployer plus largement le traitement préventif de la tuberculose (TPT)



Surmonter les principaux obstacles au plus large déploiement du traitement préventif de la tuberculose (TPT)

Un appel à l'action

En 2018, les chefs d'État et de gouvernement présents à la réunion de haut niveau des Nations Unies sur la tuberculose ont pris des engagements audacieux pour mettre fin à la tuberculose.

Parmi ces engagements, le plus important est le plus large déploiement du traitement préventif de la tuberculose (TPT) en fournissant rapidement ce traitement à au moins 30 millions de personnes avant fin 2022, parmi lesquelles 24 millions de sujets dans les ménages en contact avec des patients tuberculeux et 6 millions de personnes vivant avec le VIH. En 2018, des pays ont déclaré avoir atteint une couverture par le TPT de 1,8 million de personnes vivant avec le VIH, d'environ 350 000 sujets contacts de moins de 5 ans et de 79 000 sujets contacts plus âgés.

Aujourd'hui, il nous reste moins de trois ans pour atteindre la cible de fin 2022. Au rythme actuel du recrutement, la cible concernant l'administration d'un TPT aux personnes vivant avec le VIH devrait être atteinte mais pas les cibles visant les sujets contacts dans les ménages. Actuellement, l'émergence du COVID-19 est un défi supplémentaire pour les programmes de lutte antituberculeuse du monde entier. Néanmoins, cela ne doit pas empêcher ces programmes de planifier et d'impulser systématiquement une nouvelle dynamique pour stimuler la recherche de sujets contacts, les traitements préventifs de la tuberculose et les traitements antituberculeux.

Atteindre les cibles de la réunion de haut niveau des Nations Unies sur la tuberculose exige la mise en place d'actions collectives et davantage d'investissements. Une stratégie globale incluant le TPT est un excellent investissement.

Pour surmonter les principaux obstacles qui freinent le déploiement mondial du TPT, les pays, les partenaires, les bailleurs de fonds et les communautés doivent collaborer pour :

- s'assurer que tous les programmes de lutte antituberculeuse visant à mettre fin ou à éliminer la tuberculose intègrent le TPT dans une stratégie globale,
- plaider résolument pour le déploiement du TPT et communiquer sur ce sujet,
- renforcer la recherche de sujets contacts dans la communauté et auprès des ménages comptant des personnes atteintes de tuberculose évolutive, en particulier dans le contexte actuel de la pandémie de COVID-19,
- mettre sous TPT des sujets contacts de tous âges après avoir écarté toute éventualité de tuberculose-maladie,
- étendre le TPT aux services liés au VIH et aux établissements dispensant des soins à d'autres personnes admissibles à un TPT,
- développer les capacités de dépistage de l'infection tuberculeuse et d'exclusion d'une éventuelle tuberculose-maladie,
- proposer des options à grande échelle permettant un TPT mieux toléré et de plus courte durée,
- assurer l'observance et l'achèvement du TPT dans son intégralité,
- recueillir des données sur la recherche de sujets contacts et sur le commencement et l'achèvement de TPT pour surveiller l'efficacité des programmes.

Surmonter les principaux obstacles au plus large déploiement du traitement préventif de la tuberculose (TPT)

Un appel à l'action

Le traitement préventif de la tuberculose (TPT) est une intervention essentielle permettant d'atteindre les objectifs de la stratégie pour mettre fin à la tuberculose. Sa capacité à réduire l'évolution d'une infection tuberculeuse vers une tuberculose-maladie varie de 60 % à 90 % et la protection qu'il assure peut durer de nombreuses années. Malgré cela, l'action menée dans le monde pour étendre le TPT a été très lente et il faut maintenant prendre des mesures d'urgence pour accélérer l'intégration du TPT par les programmes.

La situation d'urgence actuelle due à la pandémie de COVID-19 rendra difficiles la prévention de la tuberculose et les soins associés dans le monde, y compris le lancement du traitement préventif de la tuberculose. Néanmoins, les programmes antituberculeux doivent continuer à déployer plus largement les services de tuberculose et rechercher des synergies lors de la mise en application des mesures de lutte contre le COVID-19. Il est possible que les personnes confinées à domicile du fait du COVID-19 se trouvent davantage exposées à la tuberculose au sein de leur foyer, ce qui rend d'autant plus importante la recherche des sujets contacts pour lutter contre ces deux maladies et étendre considérablement la couverture des sujets contacts par le TPT.

Cet appel à l'action souligne les principaux points que les pays doivent envisager en intégrant le TPT dans leurs mesures de prévention de la tuberculose, en adéquation avec d'autres recommandations récentes sur le sujet¹. Il s'adresse principalement aux responsables de programmes et aux agences techniques en les aidant à réviser leurs stratégies et à préparer des propositions de financement. Cet appel souligne la nécessité de renforcer la recherche de sujets contacts, une activité importante insuffisamment développée dans de nombreux pays où l'immense besoin de mesures de prévention de la tuberculose reste non satisfait. Cela ne diminue pas l'importance de la couverture qui doit être assurée de façon satisfaisante auprès des personnes vivant avec le VIH et d'autres sujets qui pourraient bénéficier d'un TPT¹.

Le TPT doit être défini comme une composante indispensable d'une stratégie globale de lutte antituberculeuse. Cette condition est d'autant plus indispensable en l'absence d'une perspective de vaccin immunisant dans un proche avenir. Les plans stratégiques nationaux de lutte contre la tuberculose et des propositions de financement doivent comprendre des traitements préventifs de la tuberculose et être assortis de cibles ambitieuses et de budgets suffisants.

Réflexions des programmes sur la recherche de sujets contacts et le traitement préventif de la tuberculose

- Les personnes exposées à une tuberculose évolutive ont un risque accru d'infection tuberculeuse et de tuberculose-maladie. Les cas de tuberculose-maladie peuvent représenter 5 % ou plus des sujets contacts dans les ménages, en particulier les enfants. Les personnes vivant avec le VIH exposées à une tuberculose évolutive ont davantage de risque d'une progression rapide de tuberculose-maladie. La recherche de sujets contacts a pour but l'identification de ces personnes et l'évaluation de leur besoin, ou non, d'un traitement antituberculeux ou d'un TPT. Ces activités peuvent interrompre la progression de l'infection et traiter la maladie dès le début de son évolution, réduisant ainsi sa gravité, sa létalité et sa transmission.
- La recherche de sujets contacts permet aussi d'identifier les personnes exposées à une tuberculose pharmacorésistante. Cela impose d'aborder le TPT sous des approches différentes et d'assurer un suivi, mais ces personnes peuvent toujours bénéficier d'un TPT. Cette situation est particulièrement courante dans les pays d'Europe de l'est et d'Asie centrale ainsi que dans d'autres régions enregistrant une forte prévalence de la résistance aux rifamycines et à l'isoniazide, les principaux composants des protocoles de TPT adoptés actuellement

¹ Il s'agit notamment de personnes commençant un traitement anti-TNF ou de patients dialysés, ou se préparant à une greffe d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques ou encore présentant une silicose, ainsi que des prisonniers, des agents de santé, des migrants, des sans-abris et des consommateurs de drogues.

- Les TPT pour les sujets contacts qui reçoivent aussi des soins contre l'infection à VIH peuvent être intégrés dans la prestation de services différenciée en matière de VIH (DSD) car ces services sont déployés pour les TARV et pour la détection intensifiée des cas de tuberculose, en particulier dans des contextes de forte charge d'infection à VIH. Toutefois, la prestation d'un TPT pour des personnes vivant avec le VIH ne doit jamais être repoussée jusqu'à ce que la prestation de services différenciée en matière de VIH soit bien en place.
- En plus des ménages, la recherche des sujets contacts et la détection active des cas de tuberculose sont importantes aussi dans des environnements collectifs et dans les établissements de santé.
- Les gouvernements et les bailleurs de fonds doivent s'engager à allouer des fonds et des ressources humaines en quantité suffisante pour entreprendre avec efficacité la recherche et la prise en charge de sujets contacts auprès des ménages en recrutant un personnel suffisant, en mobilisant les communautés, en fournissant une aide au transport, en assurant un accès aux services de diagnostic, en fournissant des médicaments, en aidant à l'observance du traitement, en modernisant la tenue des dossiers et en finançant la recherche opérationnelle sur les meilleurs modèles de soins en vue de déployer les TPT plus largement.

Dépistage de l'infection tuberculeuse

- Le dépistage de l'infection tuberculeuse par le test cutané à la tuberculine (TCT) ou par les tests de libération de l'interféron gamma (tests IGRA) aide à présenter le TPT aux personnes qui pourront en tirer le plus grand bienfait et à empêcher l'administration inutile d'un TPT et les méfaits qui en découlent. Un test positif pourrait aussi inciter davantage les personnes à prendre un TPT. Cependant, les programmes nationaux disposent actuellement de moyens limités de dépistage. Les TCT dont la qualité est assurée sont approvisionnés en quantités limitées de tests et les tests IGRA coûtent plus cher et nécessitent le prélèvement d'échantillons de sang et leur transport à des laboratoires bien équipés.
- Il est souhaitable de surmonter les obstacles dus aux infrastructures et aux approvisionnements pour procéder aux tests TCT et IGRA et de se fixer comme objectif à plus long terme le renforcement des moyens d'action du système de santé pour en assurer la réalisation en termes de ressources humaines, de logistique, de chaîne d'approvisionnement et de suivi et d'évaluation. Cela jettera aussi les bases du déploiement rapide, à l'avenir, de nouveaux tests améliorés sur le lieu des soins pour le dépistage de l'infection tuberculeuse.
- Toutefois, à court terme, l'indisponibilité de tests TCT/IGRA ne doit pas faire obstacle à l'administration d'un TPT aux groupes les plus à risque de développer une tuberculose-maladie. Chez les enfants de moins de cinq ans en contact avec un cas de tuberculose évolutive et chez les personnes vivant avec le VIH, le dépistage de l'infection tuberculeuse **n'est pas** nécessaire, compte tenu du fait qu'il est urgent de traiter de l'exposition de ces groupes de population au bacille de la tuberculose.
- Outre le dépistage de l'infection tuberculeuse, il est important d'exclure toute éventualité de tuberculose-maladie avant de commencer un TPT. La radiographie pulmonaire peut être particulièrement utile pour exclure une éventuelle tuberculose-maladie et rendre les patients plus confiants dans le TPT. Les services de conseils sont un autre composant important des soins centrés sur la personne pour aider chacun à choisir en toute connaissance de cause d'accepter ou de refuser une proposition de TPT en s'appuyant sur la compréhension claire des bienfaits possibles et des effets toxiques du traitement.
- Les gouvernements et les bailleurs de fonds doivent prendre en compte les ressources humaines et les infrastructures nécessaires pour mettre le dépistage de l'infection tuberculeuse et la radiographie pulmonaire à la portée du plus grand nombre.

Options et soutien pour le traitement préventif de la tuberculose

- Dans la mise à jour 2020 de ses lignes directrices sur le traitement préventif de la tuberculose, l'OMS recommande plusieurs options au traitement pouvant être mieux adaptées à certaines populations cibles, notamment les enfants et les personnes vivant avec le VIH dans des pays enregistrant une charge de tuberculose élevée ou faibleⁱⁱⁱ.
- La transition vers des protocoles de TPT plus courts, mieux tolérés, comprenant un médicament de la classe des rifamycines, avec de meilleures perspectives d'observance, doit être l'un des objectifs des programmes.
 - Des protocoles contenant de la rifapentine, d'une durée de 4 ou 12 semaines (3HP et 1HP) sont désormais recommandés pour de nombreuses personnes ayant besoin d'un TPT ;

- Ces protocoles peuvent aussi être adoptés pour les enfants mais l'association isoniazide-rifampicine (3HR) pendant 3 mois est actuellement préconisée puisque des associations en doses fixes dispersibles et adaptées aux enfants sont désormais disponibles ;
- La triple association isoniazide + cotrimoxazole + vitamine B6 peut être une option préférée pour le TPT pour les personnes vivant avec le VIH, notamment les femmes enceintes ou en postpartum ;
- Il convient aussi d'envisager un TPT pour protéger les personnes exposées à une tuberculose multirésistante dans le cadre des programmes.
- Même si des protocoles de plus courte durée, contenant un médicament de la classe des rifamycines et d'autres TPT sont généralement sans risque, des médicaments complémentaires (la pyridoxine par exemple) et d'autres tests (comme les tests de la fonction hépatique) doivent être disponibles si nécessaire. Ils ne sont pas requis systématiquement et ne devraient donc pas faire obstacle au déploiement du TPT.
- Tant que les approvisionnements de nouveaux protocoles permettant d'optimiser le TPT ne sont pas assurés, les pays ne doivent pas refuser les anciens protocoles (comme la prise d'isoniazide pendant 6 mois) aux adultes et aux enfants qui en ont besoin.
- Les personnes sous TPT doivent recevoir un soutien actif pour achever leur traitement et en optimiser les bienfaits. À cet effet, les programmes peuvent organiser des rencontres entre personnes et exploiter les technologies de communication pour aider à l'observance des traitements, ce qui n'est pas différent des pratiques appliquées pour traiter une tuberculose évolutive.
- Les gouvernements et les bailleurs de fonds doivent prévoir l'approvisionnement ininterrompu des médicaments du TPT et promouvoir la transition vers des protocoles de TPT optimisés tant pour la tuberculose sensible aux médicaments que pour la tuberculose pharmacorésistante. Ils doivent tendre vers des approches centrées sur la personne, faire respecter la vie privée et protéger les malades de la stigmatisation.

Suivi et évaluation du traitement préventif de la tuberculose

- Le suivi et l'évaluation de l'efficacité des programmes doivent s'appuyer sur trois indicateurs :
 1. La couverture de la recherche de sujets contacts
 2. La couverture du TPT (au lancement)
 3. L'achèvement du TPT
- Les activités de suivi et d'évaluation doivent être intégrées aux systèmes nationaux d'information pour la gestion sanitaire. Les gouvernements et les bailleurs de fonds doivent promouvoir la saisie électronique des données pour générer les principaux indicateurs sur les informations stratégiques et pour aider à recueillir d'autres données utiles aux soins individuels, comme le signalement par les patients sous traitement de manifestations indésirables ainsi que les mesures correctives mises en place.

Principales références

ⁱ <https://www.who.int/activities/preventing-tb/>

ⁱⁱ https://www.theglobalfund.org/media/6349/core_thumanrightsgenderequality_technicalbrief_en.pdf ; https://www.theglobalfund.org/media/4765/core_hiv_infonote_en.pdf

ⁱⁱⁱ Ces traitements sont disponibles auprès du Service pharmaceutique mondial du Partenariat Halte à la tuberculose <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFMedicinesCatalog.pdf>

Annexe 2. Dispositifs de coordination à l'appui de la gestion par les programmes des traitements préventifs de la tuberculose

Le ministère de la santé doit créer et renforcer un organe national commun de coordination et/ou un groupe de travail national d'experts techniques pour appuyer le déploiement dans l'ensemble du pays de la gestion par les programmes des TPT en appliquant les dernières lignes directrices mondiales. Autrement, il est possible d'élargir le mandat d'un organe existant pouvant assurer une double fonction technique et de gestion pour qu'il conseille le ministère de la santé, les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, de lutte contre le VIH et d'autres programmes. Cela permettra d'orienter et d'appuyer les activités déployées par les gouvernements pour tenir les engagements en matière de gestion par les programmes des TPT qu'ils ont pris lors de la toute première réunion de haut niveau des Nations Unies sur la tuberculose qui s'est tenue en 2018. Si les contributions des experts techniques peuvent être apportées à l'échelon national, les activités de conseil sont nécessaires à tous les niveaux. Les organes administratifs doivent être présidés par les responsables aux échelons administratifs les plus élevés des gouvernements fédéraux et locaux et ils doivent assurer une représentation identique ou raisonnable de toutes les parties prenantes concernées.

Le mandat

L'organe national commun de coordination des activités de mise en œuvre des services de TPT doit être chargé de la gouvernance, de la planification, de la coordination et de la mise en œuvre de la gestion par les programmes des TPT ainsi que de la mobilisation des ressources financières auprès des pouvoirs publics et des bailleurs de fonds. L'organe de coordination doit rassembler ou identifier un groupe de travail technique existant pour dispenser des conseils sur des questions techniques relatives à l'intensification de la gestion par les programmes des traitements préventifs de la tuberculose.

Le **groupe national de travail technique** peut être mandaté pour :

- examiner les nouvelles données probantes nationales et mondiales, examiner les politiques et directives nationales existantes concernant la gestion par les programmes des TPT et diriger la mise à jour et l'harmonisation des directives locales avec les toutes dernières directives.
- entreprendre des évaluations de la situation pour orienter les décisions politiques relatives à la gestion par les programmes des TPT telles que :
 - les estimations de la charge de la tuberculose-maladie (et de l'infection tuberculeuse) parmi les différents groupes de population à risque ;
 - la capacité du système de santé existant (personnel, compétences et équipement) pour évaluer l'intensité et le risque d'exposition à la tuberculose et exclure l'éventualité d'une tuberculose-maladie ;
 - les ressources financières disponibles et les lacunes pour appuyer le déploiement des services de TPT à l'échelle du pays et l'implication des différentes approches en matière d'impact et de coût (utiliser différents protocoles, utiliser des tests de dépistage de l'infection tuberculeuse) ;

- la possibilité de mobiliser des ressources supplémentaires, si nécessaire ; et
- l'efficacité des programmes et les obstacles à la mise en œuvre.
- fournir à l'organe national commun de coordination et/ou aux programmes nationaux les bases scientifiques pour les composantes de la gestion par les programmes des TPT, des plans stratégiques nationaux et des conseils en matière de politique.
- diriger l'identification et la hiérarchisation des populations cibles pour la gestion par les programmes des TPT ainsi que les stratégies pour atteindre ces populations.
- élaborer des recommandations nationales sur la mise en œuvre, des modes opératoires normalisés et des aide-mémoires professionnels (y compris un contenu pour les modules de formation) adaptés au contexte du pays.
- mettre des outils au point pour répondre aux préoccupations des prestataires de TPT et rectifier les idées fausses sur le TPT pour promouvoir sa mise en œuvre et son déploiement à l'échelon national.

Composition des organes de coordination et des groupes de travail

L'organe national commun de coordination pour la mise en œuvre des TPT peut se composer :

- du responsable de programmes au ministère de la santé
- des responsables de programmes dans d'autres ministères concernés, selon le contexte des pays (comme ceux travaillant sur la réduction des effets nocifs, les services de santé dans les centres de détention ou dans les mines)
- des membres du ministère fédéral chargé des fonds publics
- des responsables de programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, de lutte contre le VIH et d'autres responsables de programmes concernés (comme les programmes de santé reproductive, les services de santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent et les services de santé dans les centres de détention)
- des responsables de programmes des principaux partenaires d'exécution des TPT
- des représentants de la société civile
- des personnes à risque de tuberculose ou celles ayant déjà contracté la tuberculose
- des responsables dans les pays des principaux partenaires techniques et des agences de financement

Un groupe national de travail technique pour le déploiement des TPT peut se composer :

- d'experts nationaux de la tuberculose et du VIH
- de parties prenantes de programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, de lutte contre le VIH et des services de santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent et d'autres responsables de programmes concernés
- de représentants de cliniciens, de prestataires de santé/du personnel infirmier intervenant en première ligne et de prestataires de services communautaires
- de représentants d'agences chargées de l'achat des médicaments et des questions concernant la réglementation et/ou la sécurité
- de représentants de groupes de patients atteints de la tuberculose et du VIH, de la société civile, de personnes à risque de tuberculose ou déjà touchées par la tuberculose
- de représentants d'instituts nationaux de recherche
- de partenaires techniciens locaux et/ou internationaux
- d'un administrateur de l'OMS dans les pays.

Fréquence des réunions : L'organe national de coordination et le groupe de travail technique doivent se réunir à échéances régulières jugées appropriées pour les activités en cours dans le contexte du pays.

Secrétariat : Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et de lutte contre le VIH peuvent assurer la fonction de secrétariat à la fois pour l'organe de coordination et pour le groupe de travail d'experts techniques et alterner pour organiser des réunions des groupes pour discuter des problèmes prioritaires. Les deux programmes doivent allouer des fonds pour les réunions régulières de ces groupes.

Annexe 3. Réflexions sur le coût de la gestion par les programmes du traitement préventif de la tuberculose

En préparant le budget de la gestion par les programmes des TPT, il convient de réfléchir aux principaux éléments ci-dessous qui en déterminent le coût :

- **Charge estimée**
 - Nature de chaque groupe cible (personnes vivant avec le VIH, sujets contacts, groupes à risques cliniques, autres groupes à risque)
 - Nombre de ménages et d'autres sites (établissements de santé, centres de TARV) à couvrir pour étendre les TPT.
- **Recherche des populations cibles**
 - Test de dépistage de l'infection tuberculeuse (TCT/IGRA) conformément à la politique nationale (fournitures générales de matériel de test, frais accessoires d'achats pour les approvisionnements, collecte et transport des échantillons)
 - Accès aux services de radiographie pulmonaire conformément à la politique nationale (bons gratuits remis aux personnes, sous-traitance des services de radiographie pulmonaire à des prestataires privés)
 - Orientation en vue des recherches (aide aux déplacements des sujets contacts, collecte et transport des échantillons).
- **Ressources humaines**
 - Recrutement de personnel supplémentaire, mesures d'incitation pour les agents communautaires ou les volontaires
 - Recherche de sujets contacts
 - Transport des agents de soins de santé
 - Transport des sujets contacts aux établissements de santé pour le dépistage de la tuberculose, la recherche et le TPT
 - Fourniture et suivi d'un TPT
 - Analyses de laboratoire
 - Supervision et suivi
 - Distribution et gestion des médicaments
 - Renforcement des capacités et soutien
 - Formation des agents de soins de santé aux différents niveaux
 - Aide-mémoires professionnels.
- **Traitement préventif de la tuberculose**
 - Coût des médicaments constituant les protocoles pour différentes populations à risque
 - Achats (fret, frais accessoires d'achats, entreposage, réemballage)
 - Coûts supplémentaires des médicaments (stocks tampons, achat de médicaments de soutien comme la vitamine B6)
 - Aide à l'observance (appels téléphoniques, SMS, communication par vidéo, visites supplémentaires à domicile).

- **Création de la demande**

- Plaidoyer auprès des responsables des politiques et des principales parties prenantes
- Sensibilisation des spécialistes et des agents de soins de santé
- Sensibilisation de la communauté des survivants à la tuberculose, des réseaux de personnes vivant avec le VIH et d'autres groupes
- Conseils aux cas index et à leur famille
- Supports d'éducation sanitaire des populations à risque et de leur famille.

- **Suivi et évaluation**

- Évolution des système(s) de données pour obtenir des outils électroniques d'enregistrement et de notification
- Mise à jour des outils existants ou création de nouveaux outils pour l'enregistrement des cas de tuberculose et/ou d'infection à VIH en vue de saisir les principaux éléments d'information pour les indicateurs nécessaires aux programmes et la prise en charge clinique (manifestations indésirables par exemple).

Annexe 4. Liste de contrôle pour planifier la gestion par les programmes des traitements préventifs de la tuberculose

Activité	Situation actuelle	Prochaines étapes
Plan stratégique national de lutte contre la tuberculose		
Réunion de planification des principales parties prenantes comme dispositif de coordination de la gestion par les programmes des traitements préventifs de la tuberculose (TPT)		
Estimations de financement pour l'application des nouvelles lignes directrices		
Indicateurs convenus à l'échelon national pour la gestion par les programmes des TPT		
Révision du Plan stratégique national de lutte contre la tuberculose		
Mise à jour des lignes directrices		
Réunion du groupe national d'experts techniques		
Identification des groupes à risque (prioritaires)		
Algorithme pour le diagnostic (rôle du test de dépistage de l'infection tuberculeuse et de la radiographie pulmonaire)		
Options thérapeutiques (protocoles, critères de choix)		
Diffusion aux principales parties prenantes		
Plan d'expansion		
Réunion du groupe de plusieurs parties prenantes pour appuyer le plus large déploiement du TPT (responsables des programmes de lutte contre la tuberculose et de lutte contre le VIH, représentants d'autres ministères concernés chargés des prisons, des migrants, des consommateurs de drogues, prestataires privés ou hospitaliers)		
Couverture des personnes vivant avec le VIH		
Couverture des enfants contacts de moins de 5 ans dans les ménages		
Couverture des sujets contacts de 5 ans et plus dans les ménages		
Couverture des groupes à risques cliniques et d'autres sujets contacts		

Activité	Situation actuelle	Prochaines étapes
Formation		
Évaluation des besoins		
Modules de formation et supports de formation du public (envisager des outils d'apprentissage en ligne)		
Plaidoyer auprès des principaux responsables de l'élaboration des politiques		
Orientation des médecins, du personnel infirmier, du personnel soignant et d'agents communautaires concernant les protocoles, le traitement et la prise en charge des manifestations indésirables		
Action éducative dans la communauté		
Cartographie des établissements de santé dans la communauté, des agents de santé communautaires, des volontaires		
Cartographie des organisations dans la communauté		
Plan d'incitation des parties prenantes de la communauté à participer à la sensibilisation et à la mise en œuvre du dépistage de la tuberculose, des TPT et du suivi.		
Suivi et évaluation		
Mise à jour des outils d'enregistrement et de notification en adéquation avec les indicateurs nationaux des TPT.		
Outils électroniques de saisie et de notification des données		
Systèmes de surveillance et de prise en charge des manifestations indésirables		
Examen de la mise en œuvre des TPT à tous les niveaux et des visites de supervision		
Données recueillies sur la gestion par les programmes des TPT pour les personnes vivant avec le VIH, les enfants contacts dans les ménages et d'autres sujets contacts		
Données recueillies sur d'autres groupes à risques cliniques (silicose, dialyses, traitement anti-TNF, greffes)		
Gestion des achats et des approvisionnements		
Inclusion de la rifapentine dans la liste nationale des médicaments essentiels		
Enregistrement de la rifapentine ou exemption des droits d'importation pour faciliter les approvisionnements		
Prévisions des besoins de médicaments et d'outils diagnostiques		
Passation de commandes de médicaments et d'outils diagnostiques		
Conditionnement et approvisionnement		
Gestion des stocks		

Annexe 5. Réponses aux questions fréquemment posées sur le test cutané à la tuberculine

Qu'est-ce qu'un test cutané à la tuberculine (139) ?

Le test cutané à la tuberculine (TCT), introduit en 1908, reste le test le plus couramment utilisé dans le monde pour diagnostiquer une infection tuberculeuse, en raison de son faible coût et de la possibilité de l'utiliser dans les environnements pauvres en ressources. Il n'est pas nécessaire de disposer d'un matériel sophistiqué ou de procédures complexes de laboratoire, ou de techniciens formés, bien qu'une formation soit requise pour administrer correctement l'injection intradermique d'un dérivé protéinique purifié (DPP) de tuberculine. L'injection intradermique de tuberculine provoque une réaction d'hypersensibilité retardée si la personne présente une infection tuberculeuse. Chez ces personnes, les lymphocytes T sont sensibilisés par une infection antérieure à *M. tuberculosis* et l'injection de tuberculine entraîne l'ascension de ces cellules T vers le point d'injection, provoquant ainsi une réaction inflammatoire locale. Le personnel infirmier et d'autres agents de soins de santé qui ont reçu une formation appropriée et ont acquis les compétences requises peuvent pratiquer une injection intradermique et lire les résultats. Ils doivent aussi être capables d'expliquer aux personnes soumises au test ce qu'impliquent les résultats dans leur cas particulier.

Comment un TCT est-il administré ?

L'administration d'un TCT doit être normalisée pour chaque pays utilisant soit 5 unités internationales de tuberculine, dérivé protéinique purifié (DPP-S) soit de 2 unités internationales de tuberculine DPP RT23, qui produit les mêmes réactions chez les personnes infectées par *M. tuberculosis*. Pour la normalisation des lectures et l'interprétation des résultats, 5 unités internationales de tuberculine DPP RT23 sont utilisées plus couramment.

La tuberculine doit être injectée par voie intradermique stricte sur la face intérieure de l'avant-bras. Si l'injection est pratiquée correctement, il doit se produire une discrète papule (de 6 à 10 mm de diamètre). Si l'injection est impropre, une autre dose de tuberculine peut être injectée immédiatement à au moins 5 cm de distance de la première injection. Le site choisi pour la seconde injection doit être indiqué dans le dossier. Après le test, il est extrêmement important de s'assurer que la personne revienne pour la lecture de la réaction dans les 48 à 72 heures. La personne reçoit pour instruction de maintenir le site d'injection propre, découvert, sans le gratter ni le frotter.

Quelles sont les étapes du test cutané à la tuberculine ?

1. Préparatifs et administration du test
 - Expliquer le test à la personne et lui préciser qu'elle doit revenir dans les 48 à 72 heures pour la lecture du résultat.
 - Le site d'injection idéal est la face palmaire de l'avant-bras gauche, à 5 ou 10 cm du pli du coude, sur une zone en marge des muscles et dénuée de poils, de veines, de tatouages, de plaies ou de cicatrices. Si la zone est sale, la nettoyer à l'eau et au savon. D'autres sites peuvent aussi être utilisés (l'avant-bras droit, les deux côtés de la poitrine ou du dos) en cas de lésion,

de blessure, de larges cicatrices, de bandages, de plâtres chirurgicaux, de tatouages couvrant tout l'avant-bras gauche ou en cas d'amputation.

- Les flacons de tuberculine sont multidoses (10 ou 50 doses). Ils doivent être entreposés à une température comprise entre 2 et 8°C et ne doivent pas être exposés directement aux rayons du soleil. Les flacons peuvent être utilisés pendant un mois au maximum après ouverture et ils doivent être jetés en cas de changement de couleur du fluide ou au bout de 30 jours.
- Utiliser une seringue graduée de 1 ml / une seringue de tuberculine pouvant injecter très précisément 0,1 ml de solution en utilisant une aiguille sous-cutanée de 27 G et de 6 à 12 mm de long. Aspirer 0,1 ml (= 5 unités) de tuberculine ou suivre les instructions du fabricant, expulser l'air et les gouttes en excès.
- La tuberculine doit être injectée dans les 20 minutes qui suivent le remplissage de la seringue.
- Après avoir nettoyé délicatement le site d'injection avec un tampon alcoolisé, étirer la peau de la zone sélectionnée entre le pouce et l'index, insérer lentement l'aiguille, biseau vers le haut, à un angle de 5 à 15 degrés, enfoncer l'aiguille dans l'épiderme sur environ 3 mm de façon à couvrir entièrement le biseau qui doit rester visible juste sous la peau. Relâcher la peau tendue et injecter lentement la tuberculine en s'assurant de l'absence de fuite. S'il n'y a pas de fuite, continuer à injecter lentement jusqu'à ce que les 0,1 ml de solution soient administrés puis retirer rapidement l'aiguille. Tamponner doucement le site d'injection avec un désinfectant alcoolisé si une goutte de sang apparaît, mais sans appuyer fortement pour ne pas faire ressortir de la tuberculine.
- Si l'injection est correcte, une papule pale de 6 à 10 mm de diamètre apparaîtra. Si le diamètre de la papule est inférieur à 6 mm, il faudra recommencer le test.

2. Lecture de la réaction au test

- La réaction au test doit être lue dans les 48 à 72 heures (PAS avant 48 heures ou PAS après 72 heures).
- La lecture doit se faire sous une bonne lumière, l'avant-bras légèrement fléchi au niveau du coude. Mesurer l'induration visible (palpable, en saillie, zone durcie ou gonflée), en commençant par l'inspection puis la palpation à la lumière, en mouvements légers. Passer le bout des doigts sur la surface de l'avant-bras dans les quatre directions pour localiser les bords ou les côtés de l'induration. En se guidant du bout du doigt, marquer les côtés les plus larges de l'induration sur l'avant-bras en traçant légèrement une fine ligne ou des pointillés. Si les bords de l'induration sont irréguliers, marquer et mesurer le plus grand diamètre.
- Le diamètre de l'induration est mesuré transversalement sur l'avant-bras, depuis le côté du pouce jusqu'au côté du petit doigt. Au moyen d'une règle plastique, placer le repère zéro de la règle à l'intérieur du bord de la ligne fine ou des pointillés marqués et mesurer la ligne de la règle à l'intérieur des pointillés à droite ou du bord de la ligne fine. Si la mesure tombe entre deux divisions de l'échelle millimétrée, enregistrer la division la plus basse.
- Ne pas mesurer la rougeur ou l'ecchymose.
- En variante, utiliser la méthode du stylo à bille pour lire le résultat (140). Une ligne peut être tracée au stylo à bille sur l'axe transversal de l'avant-bras, en partant de 1 à 2 cm de la réaction visible au test cutané et en se déplaçant lentement vers le centre, en exerçant une légère pression sur la peau. Le point où le stylo rencontre une résistance détermine la limite extérieure de l'induration. Tracer légèrement une ligne fine ou des pointillés sur les côtés les plus larges de l'induration en travers de l'avant-bras et en utilisant une règle pour mesurer le diamètre, comme ci-dessus.

3. Enregistrement des variables

- Noter le site précis de l'administration du TCT.
- En l'absence d'induration, indiquer "Zéro". Autrement, enregistrer la dimension exacte de l'induration, en millimètres. Ne pas qualifier le résultat de positif ou négatif.
- Enregistrer les manifestations indésirables au site du test, le cas échéant, comme la formation de vésicules, bulles, lymphangite, ulcération ou nécrose.

Comment les réactions au TCT sont-elles interprétées ?

Le TCT ne mesure pas l'immunité antituberculeuse mais le degré d'hypersensibilité à la tuberculine. Le résultat d'un test cutané est interprété en considérant le risque pour la personne d'être infectée par le bacille de la tuberculose et, une fois infectée, le risque d'évoluer vers la tuberculose-maladie ainsi que la dimension de l'induration en millimètres. Cependant, il n'y a aucune corrélation entre la taille de l'induration et la probabilité d'une tuberculose évolutive (faible valeur prédictive positive) ou un risque de développer une tuberculose-maladie dans le futur (141). Il n'y a pas non plus de corrélation entre l'ampleur des réactions au TCT après vaccination par le BCG et une protection contre la tuberculose-maladie. Globalement, les résultats du TCT doivent être interprétés soigneusement en prenant en compte les facteurs de risques cliniques de la personne avant de déterminer par la taille de l'induration que le résultat est positif (5 mm, 10 mm ou 15 mm). La formation de vésicules, bulles, lymphangite, ulcération ou nécrose au site d'injection doit aussi être relevée car cela peut indiquer une hypersensibilité à la tuberculine et donc la présence d'une infection tuberculeuse (142).

Un test négatif peut indiquer l'absence d'infection à *M. tuberculosis* ou le fait que la personne se soit trouvée infectée récemment ou qu'il ne s'est pas écoulé suffisamment de temps pour que l'organisme réagisse au test cutané. Entre le moment de l'infection et le développement d'une immunité à médiation cellulaire, il s'écoule une période pouvant atteindre 12 semaines pendant laquelle le test cutané sera négatif. La plupart des enfants ayant donné un résultat négatif peuvent ne pas être infectés par *M. tuberculosis*. Les personnes présentant un déficit immunitaire, notamment celles infectées par le VIH ou présentant un faible taux de lymphocytes T CD4 ou encore les personnes gravement malnutries, donnent souvent des résultats négatifs au test tuberculinique. L'absence d'immunité à médiation cellulaire contre la tuberculine peut être due à un manque de sensibilisation antérieure ou à une anergie en cas d'immunosuppression. Le tableau ci-dessous classe les conditions dans lesquelles différentes tailles d'induration sont considérées indiquer une infection tuberculeuse.

Induration de 5 mm ou plus : le test est considéré positif chez	Induration de 10 mm ou plus : le test est considéré positif chez	Induration de 15 mm ou plus : le test est considéré positif chez
<ul style="list-style-type: none"> • les personnes infectées par le VIH • les enfants gravement malnutris • les sujets en contact récent avec une personne atteinte de tuberculose-maladie • des personnes dont la radiographie pulmonaire fait apparaître des changements du tissu fibreux évoquant une tuberculose antérieure • les bénéficiaires de greffes d'organes ou autres personnes immunodéprimées traitées par des agents immunosuppresseurs ayant un effet cytotoxique comme le cyclophosphamide ou le méthotrexate • les personnes immunodéprimées pour d'autres raisons (comme prendre l'équivalent de plus de 15 mg par jour de prednisone pendant un mois ou plus longtemps, ou prendre des anti-TNFα). 	<ul style="list-style-type: none"> • les nouveaux immigrants (dans les 5 ans) venus de pays à forte prévalence • les consommateurs de drogues injectables • les résidents et les employés dans des lieux de regroupement à haut risque (prisons, maisons de retraite, hôpitaux et établissements de santé, foyers pour sans-abris) • le personnel de laboratoires de mycobactériologie • les personnes présentant des affections cliniques qui les exposent à des risques élevés (diabète, thérapie aux corticostéroïdes de longue durée, leucémie, néphropathie au stade terminal, syndromes chroniques de malabsorption, insuffisance pondérale) • les enfants de moins de cinq ans, ou les enfants et les adolescents en contact avec des adultes à haut risque. 	<ul style="list-style-type: none"> • les personnes dont les facteurs de risque de tuberculose sont inconnus. Il est peu probable que des indurations de plus de 15 mm soient dues à une vaccination antérieure par le BCG ou à une exposition à une mycobactérie environnementale.

Que sont des réactions faussement positives ?

Certaines personnes peuvent réagir à un TCT même si elles ne sont pas infectées par *M. tuberculosis*. Ce peut être dû :

- à une infection par une mycobactérie non tuberculeuse ;
- à une vaccination antérieure par le BCG (une vaccination antérieure peut donner lieu à un résultat faussement positif pendant de nombreuses années) (143)
- au faible risque d'exposition à la tuberculose (compte tenu d'une faible spécificité du TCT, la plupart des réactions positives chez les personnes à faible risque doivent être qualifiées de faussement positives) (144)
- à des erreurs dans l'administration du TCT ou dans l'interprétation de la réaction.

Que sont des réactions faussement négatives ?

Le résultat négatif d'un TCT signifie généralement que la personne n'a jamais été exposée à *M. tuberculosis*. Cependant, les facteurs suivants peuvent donner un résultat faussement négatif ou diminuer la capacité de réponse à la tuberculine.

- Une anergie cutanée (c'est-à-dire l'incapacité à réagir en raison d'un système immunitaire affaibli ou de la prise d'un traitement immunosuppresseur)
- Une infection tuberculeuse récente (dans les 12 semaines qui suivent une exposition) ou très ancienne (depuis de nombreuses années)
- Tous les enfants de moins de cinq ans ; plus jeune est l'enfant, plus forte est la probabilité
- Une vaccination récente par un virus vivant atténué (rougeole et varicelle) ou des maladies virales (rougeole et varicelle)
- Une tuberculose évolutive largement disséminée (tuberculose miliaire, méningite tuberculeuse)
- Une erreur dans l'administration du TCT (injection sous-cutanée, dose insuffisante) ou dans l'interprétation de la réaction.

Quelles sont les réactions indésirables à un TCT ?

- **Dans les 12 heures** : fièvre, douleur au point d'injection, prurit, gêne, érythème, éruption.
- **Jusqu'à 3 jours** après le TCT : hémorragie ou hématome au point d'injection, vésicules, ulcères et nécrose (chez les personnes très sensibles). Le site d'injection peut présenter aussi une cicatrice du fait de fortes réactions positives.

Qui peut être soumis à un TCT ?

La plupart des personnes peuvent être soumises à un TCT. Ce test est uniquement contre-indiqué aux personnes ayant réagi violemment (nécrose, cloques, choc anaphylactique ou ulcérations) à un TCT précédent. Il n'est pas contre-indiqué même pour les nourrissons, les enfants, les femmes enceintes, les personnes infectées par le VIH ou les personnes vaccinées par le BCG.

Combien de fois peut-on recommencer un TCT ?

En général, les répétitions d'un TCT n'induisent aucun risque. Si une personne ne revient pas dans les 48 à 72 heures pour la lecture du résultat d'un TCT, un second test peut être refait le plus tôt possible.

Dans quels cas un TCT est-il contre-indiqué ?

- Hypersensibilité connue à l'un des composants du TCT
- Graves réactions à des tests tuberculiniques précédents
- Situations dans lesquelles la répétition du test n'apportera pas de nouvelle information (comme des réactions passées à un TCT ≥ 15 mm, une tuberculose-maladie diagnostiquée ou un antécédent connu de tuberculose-maladie)
- Nourrissons de moins de 12 semaines.

Qu'est-ce qu'une réaction amplifiée ?

Lorsque la sensibilisation à une mycobactérie s'est produite de nombreuses années auparavant, un premier TCT peut produire une réponse négative ou faiblement positive, le taux de lymphocytes sensibilisés en circulation étant trop faible pour produire une réponse locale significative. Si toutefois le test est répété, une réponse plus prononcée peut être obtenue grâce au phénomène de mémoire immunitaire ou à une réponse amplifiée par le premier test. Administrer un second TCT après une première réaction négative est appelé test en deux temps. La seconde réaction amplifiée est envisagée pour une prise de décision ou pour une future comparaison. L'amplification de la réaction est à son maximum au bout d'une à cinq semaines après le test initial et peut se poursuivre jusqu'à deux ans (145).

Pourquoi réaliser un test en deux temps ?

Un test en deux temps est utile pour un premier test cutané chez les adultes qui vont être soumis à plusieurs tests réguliers, comme les agents de soins de santé. Cette méthode en deux temps peut réduire la probabilité qu'une réaction amplifiée à un TCT ultérieur puisse être interprétée à tort comme le signe d'une infection récente (envisagée dans les pays à faible charge de tuberculose).

Qu'est-ce que la conversion d'un TCT ?

Alors que la réaction amplifiée est le rappel d'une réponse d'hypersensibilité en l'absence d'une nouvelle infection, la conversion est le développement d'une nouvelle hypersensibilité ou d'une hypersensibilité exacerbée due à une infection par une mycobactérie tuberculeuse ou non tuberculeuse, y compris par la vaccination par le BCG. Un changement dans la réactivité du TCT dans les deux années qui suivent un test négatif (146) est appelé conversion : la réaction négative devient positive avec une plus large induration ≥ 10 mm comparée à la lecture précédente.

La conversion a été associée à une incidence annuelle de la tuberculose de 4 % chez les adolescents (147) et jusqu'à 6 % chez les sujets en contact avec des patients tuberculeux à frottis positif (148). S'il est décidé de soumettre à nouveau un sujet contact à un TCT pour conversion, le second test tuberculinique doit être réalisé huit semaines après le dernier contact avec le cas source.

Qu'est-ce que la réversion d'un TCT ?

La réversion d'un TCT est définie comme un changement dans le résultat du test qui, de positif devient négatif. Ce phénomène n'est pas courant chez les personnes en bonne santé mais il est constaté chez les personnes âgées au cours de tests en deux temps.

Un TCT peut-il être administré à des personnes ayant été vaccinées ?

La vaccination par des virus vivants peut modifier les réactions aux TCT. Pour les personnes qu'il est prévu de soumettre à un TCT, le test doit être réalisé :

- soit le même jour que l'administration d'un vaccin contenant un virus vivant,
- soit 4 à 6 semaines après l'administration d'un vaccin contenant un virus vivant (comme pour la coqueluche, la rougeole, la rubéole, la poliomyélite, la fièvre jaune).

En quoi le BCG modifie-t-il les résultats d'un TCT ?

La vaccination par le BCG peut donner un résultat faussement positif chez les enfants. Lorsque le BCG est administré à la naissance, ce qui se pratique dans la plupart des pays du monde, il a une variable, l'impact limité sur le TCT. Cependant, traditionnellement, la vaccination par le BCG a un effet limité sur l'interprétation des résultats du TCT plus tard dans la vie.

Annexe 6. Réponses aux questions fréquemment posées sur les tests IGRA

Que sont les tests IGRA ?

Les tests de libération de l'interféron gamma (IGRA) sont des tests réalisés sur sang total pour aider au diagnostic de l'infection à *M. tuberculosis* (43). Comme le TCT, les tests IGRA ne peuvent pas différencier l'infection tuberculeuse de la tuberculose-maladie. L'OMS a examiné en 2017 les données probantes disponibles concernant les deux tests IGRA les plus couramment utilisés, le test QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) et le test T-SPOT.TB® (T-Spot), pour faciliter la recommandation sur leur utilisation en vue d'identifier les personnes porteuses d'une infection tuberculeuse.

Comment fonctionnent les tests IGRA ?

Chez les personnes infectées par *M. tuberculosis*, les leucocytes libèrent les interférons gamma (IFN-γ) lorsqu'ils se trouvent activés au contact des antigènes dérivés de *M. tuberculosis*. Le fait de reconnaître le rôle clé de l'interféron gamma dans les réponses immunitaires à médiation cellulaire à l'infection par *M. tuberculosis* a conduit à la mise au point des tests IGRA (149–151). Les tests IGRA détectent la sensibilité à *M. tuberculosis* en mesurant la quantité d'interférons gamma libérés au contact des antigènes de *M. tuberculosis*. Les tests IGRA évaluent la réponse à des peptides chevauchants synthétiques représentant les protéines spécifiques du complexe *M. tuberculosis*, comme ESAT-6 (early secretory antigenic target-6) et CFP-10 (culture filtrate protein 10). Ces protéines sont présentes dans toutes les espèces du complexe *M. tuberculosis* et stimulent la libération mesurable de l'interféron gamma chez la plupart des personnes infectées mais elles sont absentes des souches vaccinales du BCG et de la plupart des mycobactéries non tuberculeuses. Pour que les tests IGRA mesurent avec précision la quantité d'interférons gamma libérés, il faut prélever un échantillon de sang frais contenant des leucocytes viables.

Le test QFT-GIT¹³ : Dans ce test, le matériel et les antigènes sont contenus dans des tubes spéciaux destinés à recueillir le sang nécessaire au test, permettant ainsi une mesure plus directe du sang frais. L'un des tubes contient l'héparine et les antigènes peptidiques (simple mélange de 14 peptides représentant les séquences complètes en acides aminés des protéines ESAT-6 et CFP-10 et une partie de la séquence de TB7.7). Deux autres tubes servent pour les contrôles négatif et positif. Le tube de contrôle négatif contient uniquement de l'héparine et le tube de contrôle positif contient héparine, dextrose et phyto-hémagglutinine. Le sang (1 ml) est recueilli dans chacun des trois tubes, déjà mélangé aux réactifs dans les tubes et incubé pendant 16 à 24 heures. Puis le plasma est prélevé et la concentration d'interférons gamma dans le plasma est déterminée par test ELISA. Pour interpréter le test QFT-GIT, la réponse est calculée par une soustraction, à savoir *la concentration d'interférons gamma dans le plasma issu du sang contenant des antigènes (c'est-à-dire le cocktail de peptides représentant ESAT-6, CFP-10 et TB7.7) moins la concentration d'interférons gamma dans le plasma issu du sang incubé sans antigène (c'est-à-dire dans le tube de valeur zéro)*.

¹³ Veuillez noter que les indications portent uniquement sur les tests IGRA recommandés actuellement dans les lignes directrices 2020 de l'OMS relatives à la gestion par les programmes des TPT qui s'appuient sur des examens réalisés en 2017. Les fabricants du QFT-GIT prévoient de retirer progressivement ce test pour le remplacer par le nouveau test QFT 4 tubes.

T-SPOT : Les cellules mononuclées du sang périphérique sont incubées avec des tubes contrôles et deux mélanges de peptides, l'un représentant les séquences de chevauchement de la séquence entière en acides aminés de ESAT-6 et l'autre représentant la séquence entière en acides aminés de CFP-10. Il identifie les cellules effectrices sensibles à *M. tuberculosis*, activées par la présence des antigènes peptidiques CFP 10 et ESAT-6. Les lymphocytes T effecteurs ont un cycle de vie court ; cependant, leur présence continue indique par la réponse immunitaire que le sujet se trouve en contact avec un agent pathogène quelque part dans l'organisme et lutte contre cet agent. Mesurer la présence des lymphocytes T effecteurs dans un échantillon de sang révèle donc la présence d'une infection tuberculeuse. L'échantillon de sang est centrifugé puis dilué pour faire en sorte qu'un même nombre de cellules mononuclées du sang périphérique soit ajouté dans chacun des quatre puits de microtitration (un contrôle négatif, un panel d'antigènes ESAT-6 (panel A), un panel d'antigènes CFP 10 (panel B) et un contrôle positif), préenduits d'anticorps anti-IFN-g et incubés pendant 16 à 20 heures. En présence de lymphocytes T effecteurs activés (personnes infectées), les antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*, ESAT-6 et CFP 10 stimulent la libération d'interférons gamma (IFN-g), ce qui provoque l'agglomération des anticorps à IFN-g au fond du puits. Les puits sont lavés et un anticorps secondaire à IFN-g est ajouté. À la suite d'une autre étape d'incubation et de lavage, le substrat soluble est ajouté. Il se forme alors des spots de précipité insoluble au fonds des puits, où les interférons gamma ont été sécrétés par les lymphocytes T. Le comptage des spots dans chaque puits donne le résultat du test et l'on compare la différence entre chaque panel d'antigènes et le contrôle négatif. La lecture du résultat est faite manuellement ou par un lecteur ELISPOT ;

Tests IGRA disponibles actuellement

	QFT-GIT	T-Spot
Traitement initial	Traitement du sang total dans les 16 heures	Traitement des cellules mononuclées du sang périphérique dans les 8 heures ou, si l'on utilise T-Cell Xtend®, dans les 30 heures
Antigènes de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Mélange unique de peptides synthétiques représentant ESAT-6 et CFP-10	Plusieurs mélanges séparés de peptides synthétiques représentant ESAT-6 et CFP-10
Mesure	Concentration d'interférons gamma (IFN-g)	Nombre de cellules (spots) produisant les IFN-g
Critères d'interprétation	25 à 50 % des réponses à <i>M. tuberculosis</i> dans le tube à valeur zéro sont interprétées comme positives et moins de 25 % dans le tube à valeur zéro sont interprétées comme négatives	Les résultats sont obtenus en soustrayant le nombre de spots dans le puits négatif (valeur zéro) du nombre de spots dans les panels A et B : positif = plus de 8 spots, négatif = moins de 4 spots, cas limites = 5, 6 ou 7 spots et test invalide
Résultats possibles	Positif, négatif, indéterminé	Positif, négatif, cas limites, test invalide

Quels sont les avantages des tests IGRA ?

- Une seule visite nécessaire pour réaliser le test. Mais les résultats peuvent n'être disponibles qu'au bout de 24 heures, ce qui nécessite une deuxième visite.
- Une vaccination antérieure par le BCG ne donne pas de résultats faussement positifs aux tests IGRA.

- Pour le dépistage en série ou périodique sur des personnes pouvant se trouver, par leur profession, exposées à la tuberculose (comme les agents de santé travaillant dans les programmes de surveillance), les tests IGRA présentent des avantages techniques, logistiques et éventuellement économiques comparé aux tests cutanés à la tuberculine (TCT). Un test en deux temps n'est pas nécessaire pour les tests IGRA puisque ces tests n'amplifient pas les résultats de tests ultérieurs.
- La *American Academy of Paediatrics* a révisé ses lignes directrices pour élargir les tests IGRA aux enfants âgés de deux ans, ce qui implique que les tests IGRA peuvent désormais être réalisés sur des enfants âgés de deux ans et plus (152).

Quels sont les inconvénients et les limites des tests IGRA ?

- Les échantillons de sang doivent être traités dans les 8 à 30 heures après leur prélèvement, délai pendant lequel les leucocytes sont encore viables.
- Des erreurs dans le prélèvement ou le transport des échantillons de sang ou dans le déroulement du test peuvent diminuer la précision des résultats.
- Le coût de ces tests est élevé.
- Un plus grand risque de conversion des tests IGRA du fait de résultats **faussement positifs** nécessite de soumettre à un test de suivi des **agents de santé à faible risque** dont les tests ont donné un résultat négatif à un dépistage précédent. On parle de conversion lorsqu'un test IGRA ayant donné un résultat négatif devient positif dans les deux années qui suivent. Aucune association n'a pu être démontrée entre la conversion d'un test IGRA et un risque ultérieur de maladie.
- Les données sur l'utilisation des tests IGRA sont insuffisantes pour prédire qui développera une tuberculose-maladie dans le futur.
- Données insuffisantes sur l'utilisation des tests IGRA chez des enfants de moins de deux ans (plus grand risque de résultats indéterminés), chez des personnes exposées récemment à *M. tuberculosis* ou des personnes immunodéprimées, et dans des tests en série.

Quelles sont les étapes de la réalisation d'un test IGRA ?

- Les tests IGRA doivent être réalisés et interprétés conformément aux protocoles établis.
- Les dispositions prises pour des tests IGRA doivent être définies avant les prélèvements de sang pour s'assurer que ces échantillons soient recueillis dans les bons tubes.
- Prélever un échantillon de sang sur la personne en se conformant aux instructions du fabricant du test.
- Les tests IGRA doivent être réalisés et interprétés conformément au protocole national en place.
- Organiser la livraison de l'échantillon de sang au laboratoire dans le délai spécifié par le laboratoire pour s'assurer qu'au moment du test, les leucocytes soient encore viables.
- Fixer un rendez-vous à la personne pour qu'elle vienne chercher les résultats de son test.
- En fonction des résultats d'un test, réaliser une évaluation de suivi et administrer un traitement si nécessaire.

Le personnel infirmier et d'autres agents de santé qui ont suivi une formation de phlébotomie peuvent demander un test IGRA et transmettre le résultat à la personne concernée en expliquant sa signification.

Comment interpréter les résultats d'un test IGRA ?

Les résultats des tests IGRA indiquent la quantité d'interférons gamma libérés ou le nombre de lymphocytes T qui libèrent les interférons gamma. L'interprétation qualitative standard du résultat d'un test (positif, négatif ou indéterminé) ainsi que les mesures de concentration des interférons gamma (valeur zéro, concentrations d'antigènes de *M. tuberculosis* et concentrations de mitogènes ou comptage de spots) doivent être notifiés. Cela permettra une évaluation plus fine et une meilleure compréhension des résultats des tests. Tout comme les tests cutanés à la tuberculine (TCT) les tests IGRA doivent être utilisés comme une aide au diagnostic d'une infection à *M. tuberculosis*. Le résultat positif d'un test évoque la probabilité d'une infection à *M. tuberculosis* et un résultat négatif signifie

qu'une infection est peu probable. Un résultat indéterminé indique une probabilité incertaine d'infection à *M. tuberculosis*. Un résultat limite (test T-Spot seulement) indique aussi une probabilité incertaine d'infection à *M. tuberculosis*.

Pour les personnes en bonne santé qui ont une faible probabilité à la fois d'être porteuses d'une infection tuberculeuse et de développer une tuberculose-maladie, un seul résultat positif d'un test IGRA ou d'un TCT ne doit pas être considéré comme une preuve fiable d'infection à *M. tuberculosis*. Du fait de la faible probabilité d'une infection, il est plus probable qu'il s'agisse d'un résultat faussement positif. Dans de telles situations, la probabilité d'une infection à *M. tuberculosis* et d'une évolution vers une tuberculose-maladie doit être réévaluée et les résultats du test initial doivent être confirmés. La répétition d'un test, soit identique au test initial soit par une autre méthode, peut être envisagée au cas par cas ou, autrement, on peut supposer que le résultat initial est un faux-positif, sans procéder à un autre test.

Références

1. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLOS Med*. 2016;13(10):e1002152.
2. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900655.
3. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127–35.
4. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974;99(2):131–8.
5. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. *BMJ*. 2018;362:k2738.
6. Borgdorff MW, Sebek M, Gesskus RB, Kremer K, Kalisvaart N, van Soolingen D. The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. *Int J Epidemiol*. 2011;40(4):964–70.
7. Stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose. Organisation mondiale de la Santé [site Web] (<http://www.who.int/tb/strategy/fr/>, consulté le 15 mars 2020).
8. Stratégie et cibles de la lutte antituberculeuse après 2015. Organisation mondiale de la Santé [site Web] ; 2013 (https://www.who.int/tb/post2015_strategy/fr/, consulté le 15 mars 2020).
9. Framework towards tuberculosis elimination in low-Incidence countries. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK254256/>, consulté le 15 mars 2020) (<https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/tb-elimination/fr/>).
10. Rapport 2019 sur la tuberculose dans le monde. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2019 (https://www.who.int/tb/publications/global_report/fr/, consulté le 15 mars 2020).
11. Political declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on the Fight Against Tuberculosis. UN General Assembly 73rd session; 2018 (<http://digitallibrary.un.org/record/1649568>, consulté le 15 mars 2020).
12. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: Tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf>, consulté le 15 mars 2020).
13. Monitoring the building blocks of health systems: a handbook of indicators and their measurement strategies. Geneva: World Health Organization; 2010 (https://www.who.int/healthinfo/systems/WHO_MBHSS_2010_full_web.pdf, consulté le 15 mars 2020).
14. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(11):1269–78.
15. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, Vries G de, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928–52.
16. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):20714.

17. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakpé J-B, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080–9.
18. Directives pour l'intensification du dépistage de la tuberculose et l'administration du traitement préventif à l'isoniazide chez les personnes vivant avec le VIH dans un contexte de ressources limitées. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2011 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44781/9789242500707_fre.pdf?sequence=1, consulté le 15 mars 2020).
19. Bruins WS, Leth F van. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis*. 2017;49(3):161–9.
20. Cotton M, Schaaf HS, Lottering G, Weber HL, Coetzee J, Nachman S. Tuberculosis exposure in HIV-exposed infants in a high-prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(2):225–7.
21. Cranmer LM, Kanyugo M, Jonnalagadda SR, Lohman-Payne B, Sorensen B, Maleche Obimbo E, et al. High prevalence of tuberculosis infection in HIV-1 exposed Kenyan infants: *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(4):401–6.
22. Kali PBN, Gray GE, Violarì A, Chaisson RE, McIntyre JA, Martinson NA. Combining PMTCT with active case finding for tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2006;42(3):379–81.
23. Sterling TR, Alwood K, Gachuhi R, Coggin W, Blazes D, Bishai WR, et al. Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons. *AIDS*. 1999;13(14):1899–904.
24. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin mono-resistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Tuberculosis Trials Consortium. Lancet*. 1999;353(9167):1843–7.
25. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E, et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med*. 1993;328(16):1137–44.
26. Crampin AC, Mwaungulu JN, Mwaungulu FD, Mwafulirwa DT, Munthali K, Floyd S, et al. Recurrent TB: relapse or reinfection? The effect of HIV in a general population cohort in Malawi. *AIDS*. 2010;24(3):417–26.
27. Narayanan S, Swaminathan S, Supply P, Shanmugam S, Narendran G, Hari L, et al. Impact of HIV infection on the recurrence of tuberculosis in South India. *J Infect Dis*. 2010;201(5):691–703.
28. Chaisson RE, Churchyard GJ. Recurrent tuberculosis – relapse, reinfection and HIV. *J Infect Dis*. 2010;201(5):653–5.
29. Naidoo K, Dookie N. Insights into recurrent tuberculosis: relapse versus reinfection and related risk factors. London: IntechOpen; 2018 (<https://www.intechopen.com/books/tuberculosis/insights-into-recurrent-tuberculosis-relapse-versus-reinfection-and-related-risk-factors>, consulté le 15 mars 2020).
30. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://www.who.int/tb/tbscreening/en/>, consulté le 15 mars 2020).
31. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2012 (https://www.who.int/tb/publications/2012/contact_investigation2012/en/, consulté le 15 mars 2020).
32. WHO Guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/tb/publications/2019/guidelines-tuberculosis-infection-prevention-2019/en/>, consulté le 15 mars 2020).
33. WHO Policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503006_eng_Annexes.pdf, accessed 15 March 2020).
34. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;41(1):140–156.

35. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(6):359–368.
36. Gupta A, Swindells S, Kim S, Hughes MD, Naini L, Wu X, et al. Feasibility of identifying household contacts of rifampin-and multidrug-resistant tuberculosis cases at high risk of progression to tuberculosis disease. *Clin Infect Dis*. 2020; 70(3):425–35.
37. Lung T, Marks GB, Nhung NV, Anh NT, Hoa NLP, Anh LTN, et al. Household contact investigation for the detection of tuberculosis in Vietnam: economic evaluation of a cluster-randomised trial. *Lancet Glob Health*. 2019;7(3):e376–84.
38. Sulis G, Combarry A, Getahun H, Gnanou S, Giorgetti PF, Konseimb A, et al. Implementation of tuberculosis prevention for exposed children, Burkina Faso. *Bull World Health Organ*. 2018;(96):386–92.
39. Prevent TB: a mobile app to support programmatic management of LTBI. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/tb/prevent-tb-digital-platform/en/>, consulté le 15 mars 2020).
40. Infection tuberculeuse latente : Lignes directrices unifiées et actualisées pour la prise en charge programmatique. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312054/9789242550238-fre.pdf?ua=1>, consulté le 15 mars 2020).
41. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://www.who.int/tb/publications/chest-radiography/en/>, consulté le 15 mars 2020).
42. Samandari T, Bishai D, Luteijn M, Mosimaneotsile B, Motsamai O, Postma M, et al. Costs and consequences of additional chest x-ray in a tuberculosis prevention program in Botswana. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(8):1103–11.
43. TB Elimination. Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs) – Blood tests for TB infection. Atlanta: Centre for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/IGRA.pdf>, consulté le 15 mars 2020).
44. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1) (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000171.pub3/abstract>, consulté le 15 mars 2020).
45. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(4):248–55.
46. Hamada Y, Ford N, Schenkel K, Getahun H. Three-month weekly rifapentine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: a systematic review *Int J Tuberc Lung Dis* 2018;22(12):1422–28.
47. Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7 (DOI: 10.1002/14651858.CD007545.pub2, consulté le 16 mars 2020).
48. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Quach P, et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):265.
49. Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137335/9789242548907_fre.pdf?sequence=1, consulté le 16 mars 2020).
50. Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2014 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251469/9789242548747-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, consulté le 16 mars 2020).

51. January 2020. Medicines catalogue. Geneva: Global Drug Facility; 2020 (<http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFMedicinesCatalog.pdf>, consulté le 16 mars 2020).
52. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155–66.
53. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016;30(10):1607–15.
54. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent hiv-related tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1001–11.
55. Landmark deal secures significant discount on price of medicine to prevent TB. Press release 2019. Unitaid [website] (<https://unitaid.org/news-blog/landmark-deal-secures-significant-discount-on-price-of-medicine-to-prevent-tb/#en>, consulté le 16 mars 2020).
56. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis*. 2015;95(4):373–84.
57. Catalyzing pediatric tuberculosis innovations (CaP TB): Short-course treatment regimens to prevent TB: 3HP and 3RH. Technical Brief. IMPAAct4TB [website] 2019 (<https://www.impaact4tb.org/catalyzing-pediatric-tuberculosis-innovations-cap-tb-short-course-treatment-regimens-to-prevent-tb-3hp-and-3rh/>, consulté le 16 mars 2020).
58. TPT implementation tools. IMPAAct4TB [website] 2019 (<https://www.impaact4tb.org/3hp-documents/>, consulté le 16 mars 2020).
59. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980;61(4):191–6.
60. Biehl JP, Nimitz HJ. Studies on the use of a high dose of isoniazid. I. Toxicity studies. *Am Rev Tuberc*. 1954;70(3):430–41.
61. Oestreicher R, Dressler SH, Middlebrook G. Peripheral neuritis in tuberculous patients treated with isoniazid. *Am Rev Tuberc*. 1954;70(3):504–8.
62. Denholm JT, McBryde ES, Eisen DP, Penington JS, Chen C, Street AC. Adverse effects of isoniazid preventative therapy for latent tuberculosis infection: a prospective cohort study. *Drug Healthc Patient Saf*. 2014;6:145–9.
63. Money GL. Isoniazid neuropathies in malnourished tuberculous patients. *J Trop Med Hyg*. 1959;62(8):198–202.
64. Toman K, Frieden TR. La tuberculose d'après K. Toman : dépistage, chimiothérapie et surveillance – questions et réponses. 2ème édition. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2004. (https://www.challenge.tb.org/publications/tools/ua/Toman_Francais.pdf)
65. McCune R, Deuschle K, McDermott W. The delayed appearance of isoniazid antagonism by pyridoxine in vivo. *Am Rev Tuberc Pulm Dis*. 1957;76(6):1100–5.
66. Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med*. 1983;309(8):445–8.
67. Ghavanini AA, Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2014;16(1):25–31.
68. Sotgiu G, Matteelli A, Getahun H, Girardi E, Schepisi MS, Centis R, et al. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review versus expert opinion. *Eur Respir J*. 2015;45(4):1170–3.
69. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ*. 1982;60(4):555–64.

70. Comstock GW, Ferebee SH. How much isoniazid is needed for prophylaxis? *Am Rev Respir Dis.* 1970;101(5):780–2.
71. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med.* 2018;379(5):440–53.
72. Sandul AL, Nwana N, Holcombe JM, Lobato MN, Marks S, Webb R, et al. High rate of treatment completion in program settings with 12-dose weekly isoniazid and rifapentine for latent mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Infect Dis.* 2017;65(7):1085–93.
73. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1563–76.
74. Lignes directrices de l'OMS pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient, mise à jour 2017. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017 (https://www.who.int/tb/publications/2017/DS_TB_treatment_factsheet_fr.pdf?ua=1, consulté le 18 mars 2020).
75. Leveraging differentiated ART delivery models for stable clients to scale up TB preventive therapy. Differentiated Service Delivery [Supplement]. Geneva: International AIDS Society (<https://www.differentiatedcare.org/Portals/0/adam/Content/3qTmUzah5kWCdeEogdiJ5A/File/IAS%20TPT%20supplement%208-Pager%20DIGITAL.pdf>, consulté le 18 mars 2020).
76. Differentiated models of delivering HIV care: Perspectives from people living with HIV and health care workers in 7 African countries. ICAP HIV learning network_the CQUIN project for differentiated service delivery [website] (<https://cquin.icap.columbia.edu/resources/issue-brief-differentiated-models-of-delivering-hiv-care/>, consulté le 18 mars 2020).
77. Gupta A, Nayak U, Ram M, Bhosale R, Patil S, Basavraj A, et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-Infected women and their infants in Pune, India, 2002–2005. *Clin Infect Dis.* 2007;45(2):241–9.
78. Salazar-Austin N, Hoffmann J, Cohn S, Mashabela F, Waja Z, Lala S, et al. Poor obstetric and infant outcomes in human immunodeficiency virus-infected pregnant women with tuberculosis in South Africa: The Tshepiso Study. *Clin Infect Dis.* 2018;66(6):921–9.
79. Isoniazid tablet, USP. Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2016 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/008678s028lbl.pdf, consulté le 18 mars 2020).
80. Rifadin® (rifampin capsules USP) and Rifadin® IV (rifampin for injection USP). Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2016 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/050420s073,050627s012lbl.pdf, consulté le 18 mars 2020).
81. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S, et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant and postpartum women. *N Engl J Med.* 2019;381(14):1333–46.
82. Denti P, Martinson N, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann J, Msandiwa R, et al. Population pharmacokinetics of rifampin in pregnant women with tuberculosis and HIV coinfection in Soweto, South Africa. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60(3):1234–41.
83. Partosch F, Mielke H, Stahlmann R, Gundert-Remy U. Exposure of nursed infants to maternal treatment with ethambutol and rifampicin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;123(2):213–20.
84. Mngqibisa R, Kendall MA, Dooley K, Wu X, Firnhaber C, McIlleron H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) in African women receiving treatment for HIV and TB: Potential concern for standard dosing frequency. *Clin Infect Dis* 2019; ciz863. doi: 10.1093/cid/ciz863, consulté le 18 mars 2020).

85. Sadaphal P, Astemborski J, Graham NMH, Sheely L, Bonds M, Madison A, et al. Isoniazid preventive therapy, hepatitis C virus infection, and hepatotoxicity among injection drug users infected with *Mycobacterium tuberculosis*. Clin Infect Dis. 2001;33(10):1687–91.
86. Hoffmann CJ, Charalambous S, Thio CL, Martin DJ, Pemba L, Fielding KL, et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B. AIDS. 2007;21(10):1301–8.
87. McIlleron H, Denti P, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann JD, Shembe S, et al. Prevention of TB using rifampicin plus isoniazid reduces nevirapine concentrations in HIV-exposed infants. J Antimicrob Chemother. 2017;72(7):2028–34.
88. Becerra MC, Huang C-C, Lecca L, Bayona J, Contreras C, Calderon R, et al. Transmissibility and potential for disease progression of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: prospective cohort study. BMJ. 2019;367:l5894.
89. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis to reduce progression to multidrug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis. 2017;64(12):1670–7.
90. Ahmed A, Lutchman GA, Kwo PY. Drug–drug interactions in hepatitis C virus treatment: Do they really matter? Clin Liver Dis. 2017;10(5):111–5.
91. Kempker RR, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Burch G, Peloquin CA. A pharmacology perspective of simultaneous tuberculosis and hepatitis C treatment. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Oct 7; AAC.01215–19. doi: 10.1128/AAC.01215–19, consulté le 18 mars 2020).
92. Friedland G. Infectious disease co-morbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;55(Suppl1):S37–42.
93. McCance-Katz EF, Moody DE, Prathikanti S, Friedland G, Rainey PM. Rifampin, but not rifabutin, may produce opiate withdrawal in buprenorphine-maintained patients. Drug Alcohol Depend. 2011;118(2–3):326–34.
94. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. Clin Infect Dis. 2009;48(1):72–82.
95. Mike F. An activist's guide to rifapentine for the treatment of TB infection. New York: Treatment Action Group; 2019 (<https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-rifapentine-for-the-treatment-of-tb-infection/>, consulté le 18 mars 2020).
96. Aquinas SM, Allan WGL, Horsfall PAL, Jenkins PK, Hung-Yan W, Girling D, et al. Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. Br Med J. 1972;1(5803):765–71.
97. Grosset J, Leventis S. Adverse effects of rifampin. Rev Infect Dis. 1983;5(Suppl 3):S440–6.
98. Weiner M, Savic RM, Kenzie WRM, Wing D, Peloquin CA, Engle M, et al. Rifapentine Pharmacokinetics and tolerability in children and adults treated once weekly with rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. J Pediatr Infect Dis Soc. 2014;3(2):132–45.
99. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis Study. Clin Infect Dis. 2015;61(4):527–35.
100. Priftin (rifapentine) tablets. Highlights of prescribing information. Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2016 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021024s009lbl.pdf, consulté le 18 mars 2020).
101. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;161(6):419–28.
102. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Barbeau P, et al. A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018;27(6):557–66.

103. Pellagra and its prevention and control in major emergencies. Geneva: World Health Organization; 2000 (https://www.who.int/nutrition/publications/emergencies/WHO_NHD_00.10/en/, consulté le 18 mars 2020).
104. Nursing guide for managing side effects to drug-resistant TB treatment. Berkeley: Curry international tuberculosis centre; 2018 (<https://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/view/nursing-guide-managing-side-effects-drug-resistant-tb-treatment>, consulté le 18 mars 2020).
105. William JB, Keith G, Charles P. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:327–41.
106. HIV drug interaction checker. University of Liverpool [website] (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>, consulté le 18 mars 2020).
107. Dolutegravir (DTG) and the fixed dose combination (FDC) of tenofovir/lamivudine/dolutegravir (TLD). HIV/AIDS. World Health Organization [website]; 2018 (<http://www.who.int/hiv/topics/treatment/dtg-tld-briefing-web/en/>, accessed 18 March 2020).
108. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M, et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfecting with tuberculosis and human immunodeficiency virus: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2020; 70(4):549–56.
109. Podany AT, Bao Y, Swindells S, Chaisson RE, Andersen JW, Mwelase T, et al. Efavirenz pharmacokinetics and pharmacodynamics in hiv-infected persons receiving rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1322–7.
110. Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JAL, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):1079–85.
111. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(2):111–8.
112. Dooley KE, Churchyard G, Savic RM, Gupta A, Marzinke M, Zhang N, et al. Safety & PK of weekly rifapentine/isoniazid (3HP) in adults with HIV on dolutegravir. Abstract 80. TB: From contact to cure and beyond. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 4–7, 2019. Seattle, Washington (<http://www.croiconference.org/sessions/safety-pk-weekly-rifapentineisoniazid-3hp-adults-hiv-dolutegravir>, consulté le 18 mars 2020).
113. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, Alarcón-González A, Gómez-Mateos J, León-Jimenez E, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(9):681–90.
114. Luetkemeyer AF, Rosenkranz SL, Lu D, Marzan F, Ive P, Hogg E, et al. Relationship between weight, efavirenz exposure, and virologic suppression in HIV-infected patients on rifampin-based tuberculosis treatment in the AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study. *Clin Infect Dis*. 2013;57(4):586–93.
115. Faren C, Dourumian S, Cantalloube C, Perrin L, Esposito V, Cierien-Puisseux I, et al. Rifapentine once-weekly dosing effect on efavirenz, emtricitabine and tenofovir PKs. Abstract 493. Clinical Pharmacology of TB and HCV Coinfection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 4–7, 2019. Seattle, Washington (<http://www.croiconference.org/sites/default/files/abstracts/493.pdf>, consulté le 18 mars 2020).
116. Medication Guide. Descovy® (emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets). Foster City: Gilead Sciences (https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/hiv/descovy/descovy_patient_pi.pdf, consulté le 18 mars 2020).
117. Cerrone M, Alfari O, Neary M, Marzinke MA, Parsons TL, Owen A, et al. Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(6):1670–8.

118. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakpé J-B, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080–9.
119. Golub JE, Cohn S, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, et al. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):639–45.
120. Churchyard GJ, Fielding KL, Lewis JJ, Coetzee L, Corbett EL, Godfrey-Faussett P, et al. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. *N Engl J Med*. 2014;370(4):301–10.
121. Kyaw NTT, Kumar AM, Kyaw KKY, Satyanarayana S, Magee MJ, Min AC, et al. IPT in people living with HIV in Myanmar: a five-fold decrease in incidence of TB disease and all-cause mortality. *Int Union Tuberc Lung Dis*. 2019;23(3):322–30.
122. Wisaksana R, Hartantri Y, Lestari M, Azzahra D, Karjadi T, Yuniastuti E, et al. Benefit of isoniazid preventive therapy to reduce incident TB, mortality and loss to follow-up in Indonesian five-years cohort. 22nd International AIDS Conference (AIDS 2018); Amsterdam, Netherlands | 23–27 July 2018 (<http://programme.aids2018.org/Abstract/Abstract/8205>, consulté le 18 mars 2020).
123. Comstock GW. Isoniazid prophylaxis in an undeveloped area. *Am Rev Respir Dis*. 1962;86:810–22.
124. Shanaube K, Sismanidis C, Ayles H, Beyers N, Schaap A, Lawrence K-A, et al. Annual risk of tuberculous infection using different methods in communities with a high prevalence of TB and HIV in Zambia and South Africa. *PLoS ONE*. 2009;4(11):e7749.
125. Comstock GW, Baum C, Snider DE. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(5):827–30.
126. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int Union Tuberc Lung Dis*. 1999;3(10):847–50.
127. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 1999 (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001363/full>, consulté le 18 mars 2020).
128. Churchyard G, Cardenas V, Chihota V, Mngadi K, Sebe M, Brumskine WL, Charalambous S, Martinson NA, Yimer G. Effectiveness of 3HP annually vs. once for HIV-positive people: the WHIP3TB trial. In: TUBERCULOSIS, OPPORTUNISTIC INFECTIONS, AND HIV TESTING. Boston, Massachusetts, USA; 2020. (<https://www.croiconference.org/sessions/effectiveness-3hp-annually-vs-once-hiv-positive-people-whip3tb-trial>, consulté le 18 mars 2020).
129. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):744–51.
130. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculous infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8): 1065–1071.
131. van Halsema CL, Fielding KL, Chihota VN, Russell EC, Lewis JJ, Churchyard GJ, et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS*. 2010;24(7):1051.
132. Bonnes pratiques de soins pour les patients atteints de tuberculose. Guide pour les pays à faibles revenus. 2ème édition. Paris : Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires ; 2017. (<https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/french/TB-Best-Practice-Guide-Union-French.pdf>, consulté le 18 mars 2020).
133. Lutge EE, Wiysonge CS, Knight SE, Sinclair D, Volmink J. Incentives and enablers to improve adherence in tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD007952. doi: 10.1002/14651858.CD007952.pub3.

134. Palacio A, Garay D, Langer B, Taylor J, Wood BA, Tamariz L. Motivational Interviewing improves medication adherence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2016;31(8):929–40.
135. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/tb/publications/2017/ethics-guidance/en/>, consulté le 18 mars 2020).
136. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*. 2010;15(4):603–22.
137. Chaisson RE, Golub JE. Preventing tuberculosis in people with HIV – no more excuses. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1048–9.
138. Borisov AS, Bamrah Morris S, Njie GJ, Winston CA, Burton D, Goldberg S, et al. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine regimen to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(25):723–6.
139. TB elimination. Tuberculin skin testing. Atlanta: Centre for Disease Control and Prevention; 2011 (<https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.pdf>, accessed 18 March 2020).
140. Morán-Mendoza O, Tello-Zavala MC, Rivera-Camarillo M, Ríos-Meza Y. Comparison of different methods and times for reading the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(10):1273–8.
141. Zahrani KA, Jahdali HA, Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4):1419–22.
142. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):111–5.
143. Chaturvedi N, Cockcroft A. Tuberculosis screening in health service employees: who needs chest X-rays? *Occup Med*. 1992;42(4):179–82.
144. Starke JR. Tuberculosis skin testing: new schools of thought. *Pediatrics*. 1996;98(1):123–5.
145. Nayak S, Acharjya B. Mantoux test and its interpretation. *Indian Dermatol Online J*. 2012;3(1):2–6.
146. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2000;49(RR06):1–54.
147. Sutherland I. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents. *Tubercle*. 1966;47(3):308.
148. Veening GJ. Long term isoniazid prophylaxis. Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull Int Union Tuberc*. 1968;41:169–71.
149. Rothel JS, Jones SL, Corner LA, Cox JC, Wood PR. A sandwich enzyme immunoassay for bovine interferon- γ and its use for the detection of tuberculosis in cattle. *Aust Vet J*. 1990;67(4):134–7.
150. Converse PJ, Jones SL, Astemborski J, Vlahov D, Graham NMH. Comparison of a tuberculin interferon- γ assay with the tuberculin skin test in high-risk adults: effect of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1997;176(1):144–50.
151. Streeton JA, Desem N, Jones SL. Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2(6):443–50.
152. Kay AW, Islam SM, Wendorf K, Westenhouse J, Barry PM. Interferon- γ release assay performance for tuberculosis in childhood. *Pediatrics*. 2018;141(6):e20173918.

Traitement préventif de la tuberculose



Le traitement préventif de la tuberculose peut empêcher le développement de la maladie après l'infection.

Qu'est-ce que l'infection tuberculeuse ?

La tuberculose est due à une bactérie qui se propage dans l'air et peut infecter n'importe qui. Il arrive qu'une personne soit infectée par la bactérie, mais ne tombe pas malade immédiatement. La bactérie reste alors inactive dans le corps et on parle d'infection tuberculeuse pour cette personne.

Les personnes ayant une infection tuberculeuse ne montrent aucun signe ou symptôme de la tuberculose.



La plupart des personnes ayant une infection tuberculeuse ne sont pas malades et ne peuvent pas la transmettre aux autres. Elles risquent cependant de développer une tuberculose évolutive si leur système immunitaire faiblit.

Suis-je à risque ?

On peut être infecté par la bactérie de la tuberculose même sans être malade. En fait, on estime que pas moins d'une personne sur quatre dans le monde est infectée, la plupart se portant bien.

Certaines personnes infectées développeront une tuberculose évolutive.



Le risque est plus grand d'avoir une tuberculose évolutive si vous vivez :

- sous le même toit qu'un patient tuberculeux ou en contact étroit avec lui
- avec le VIH

Parmi les autres groupes à haut risque figurent les personnes qui entament un traitement anti-TNF ou qui reçoivent une dialyse, celles qui se préparent à une greffe d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques, celles ayant une silicose, ou encore les détenus, les agents de santé, les migrants originaires de pays fortement touchés par la tuberculose, les sans-abris et les consommateurs de drogues.

Ai-je besoin d'un traitement préventif de la tuberculose ?

Si vous êtes à risque, votre prestataire de soins va d'abord s'assurer que vous n'avez pas une tuberculose évolutive avant de voir si vous avez besoin d'un traitement préventif.



On peut utiliser un test cutané à la tuberculine (TCT) ou un test de libération de l'interféron gamma (IGRA) pour identifier les personnes infectées.

Quelles sont les options thérapeutiques ?

Il existe aujourd'hui de nombreuses options de traitement préventif. Grâce à de nouvelles solutions plus courtes, il est possible de protéger les gens contre la tuberculose à l'aide d'un traitement qui ne dure qu'entre 1 et 3 mois, contre 6 mois ou plus auparavant.



Il est important d'aller au bout du traitement préventif de la tuberculose pour qu'il soit efficace.

Protégez-vous et protégez vos proches !

