**UNIVERSITÉ DE CAEN**

**----------**

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

Année 2013

**MÉMOIRE POUR L'OBTENTION**
**DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Présenté et soutenu publiquement le 10/04/2013

Par

Mademoiselle Fanny APPIA

Née le 08 juin 1984 à Londres (Royaume-Uni)

# Rôle du médecin généraliste dans la prise en charge des infections tuberculeuses latentes

## Du diagnostic de l'infection aux effets indésirables du traitement

**Directeur de Mémoire :** Madame le Docteur M-A. SALAÜN

**Remerciements**

Aux équipes du CPMI et de la PASS,

Au Dr Marie-Anne Salaün, pour son soutien et ses précieux conseils dans la réalisation de ce travail.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION ..... 6
1 – ORGANISATION DE LA LUTTE ANTI-TUBERCULEUSE EN FRANCE ..... 7
1.1 Histoire de la lutte anti-tuberculeuse en France ..... 7
1.2 Rôles du Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse ..... 8
1.3 Fonctionnement du Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse du Calvados ..... 9
1.4 Les différents acteurs de la lutte anti-tuberculeuse ..... 9
1.5 Place du médecin traitant dans les différentes étapes de la lutte anti-tuberculeuse ..... 12
2 – INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE : DU DIAGNOSTIC AU TRAITEMENT ..... 14
2.1 Dépistage et diagnostic de l'infection tuberculeuse latente ..... 14
2.2 Indications et contre-indications du traitement ..... 15
2.3 Schémas thérapeutiques ..... 16
2.3.1 Isoniazide seul ..... 16
2.3.2 Bithérapie isoniazide et rifampicine ..... 17
2.3.3 Rifampicine seule ..... 18
2.3.4 Bithérapie rifampicine et pyrazinamide ..... 18
2.4 Cas particuliers ..... 18
2.4.1 Infection tuberculeuse latente de l'enfant ..... 18
2.4.2 Infection tuberculeuse latente de la femme enceinte ..... 19
2.4.3 Autres ..... 20
3 – EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAITEMENT ET CONDUITE À TENIR ..... 21
3.1 Effets indésirables liés à l'isoniazide ..... 21
3.1.1 Effets indésirables hépatiques ..... 21
3.1.2 Effets indésirables neurologiques ..... 22
3.1.3 Autres effets indésirables ..... 23
3.1.4 Interactions médicamenteuses ..... 23
3.2 Effets indésirables liés à la rifampicine ..... 24
3.2.1 Interactions médicamenteuses ..... 24
3.2.4 Autres effets indésirables ..... 25
3.3 Surveillance des patients traités pour infection tuberculeuse latente ..... 27
3.3.1 Surveillance clinique ..... 27
3.3.2 Surveillance biologique ..... 27
3.3.3 Fiche récapitulative ..... 28

CONCLUSION ..... 29
BIBLIOGRAPHIE ..... 30
ANNEXES ..... 33
Annexe 1 : Formulaires DO et issue de traitement ..... 34
Annexe 2 : Algorithmes français d'interprétation du résultat de l'IDR à la tuberculine ..... 36
Annexe 3 : Proposition de fiche récapitulative d'aide à la prise en charge des patients traités pour ITL. ..... 37

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ARS : Agence Régionale de Santé

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

CLAT : Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse

CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France

DO : Déclaration Obligatoire

EI : Effet Indésirable

FDR : Facteur De Risque

HAS : Haute Autorité de Santé

IDR : IntraDermo Réaction

IGRA : Interferon-Gamma Release Assay (test de détection de l'interféron-γ)

INH : Isoniazide

ITL : Infection Tuberculeuse Latente

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RIF : Rifampicine

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française

TM : Tuberculose Maladie

# INTRODUCTION

La tuberculose est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. En effet, selon un rapport publié par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2012 (1) environ 8,7 millions de nouveaux cas de tuberculose maladie ont été diagnostiqués en 2011 dans le monde et 1,4 millions de personnes sont mortes de la maladie. Une personne malade contamine en moyenne 10 à 15 personnes par an si elle n'est pas traitée. Un tiers de la population mondiale est infecté par *Mycobacterium tuberculosis*. Lorsqu'une personne est infectée, son système immunitaire réduit le bacille à l'état quiescent : c'est ce que l'on appelle l'infection tuberculeuse latente (ITL). Il n'y a alors aucun signe clinique, radiologique ou bactériologique et la personne n'est donc pas contagieuse. Environ 10 % des adultes immunocompétents infectés évolueront vers la maladie à partir d'une ITL, pour 80 % dans les 2 ans qui suivent l'infection.

L'incidence moyenne de la maladie en France était de 8,1 cas pour 100.000 habitants ($8,1/10^5$) en 2010, mais il existe des disparités : certaines régions sont plus touchées (incidence jusqu'à $16,3/10^5$ à Paris et en Ile-de-France, $15,9/10^5$ en Guyane) ainsi que certains groupes de population (les sujets âgés, les populations en situation de précarité telles que les SDF et les personnes vivant en foyers, les migrants en provenance de régions à forte incidence) (2).

La stratégie de lutte contre la tuberculose doit être adaptée à l'incidence de la maladie. Dans les pays à forte incidence la priorité est donnée au diagnostic et au traitement des tuberculoses maladies (TM). Dans les pays à faible incidence dont la France fait partie, le dépistage ciblé et le traitement des ITL permettrait de faire baisser l'incidence de la maladie de façon plus efficace que le traitement des TM ou la vaccination par le BCG (3).

En France, le dépistage et le traitement des ITL (dont les indications ont été élargies depuis la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG en 2007) constituent un des axes forts du dernier programme national de lutte contre la tuberculose (4). Un travail en partenariat est essentiel, notamment avec le médecin généraliste qui joue un rôle à différents niveaux de la lutte contre la tuberculose.

Pour accompagner au mieux son patient et garantir une observance optimale, il est important que le médecin traitant connaisse les indications du traitement de l'ITL, les schémas thérapeutiques recommandés, et la conduite à tenir en cas de survenue d'éventuels effets indésirables.

# 1 – ORGANISATION DE LA LUTTE ANTI-TUBERCULEUSE EN FRANCE

## 1.1 Histoire de la lutte anti-tuberculeuse en France

- 1855 : apparition du terme tuberculose.

- 1882 : Robert Koch (médecin et biologiste allemand) découvre le bacille responsable de la tuberculose.

- 1890 : description de l'IntraDermo Réaction (IDR) par R. Koch.

- 1901 : Albert Calmette ouvre à Lille le premier dispensaire anti-tuberculeux en France avec pour but d'informer le public sur la maladie, de faciliter l'accès à la prévention et au soin et d'isoler les malades contagieux.

- 1921 : mise au point du vaccin contre la tuberculose : le BCG, par A. Calmette et Camille Guérin.

- 1950 : le BCG est rendu obligatoire.

- 1964 : déclaration obligatoire (DO) de la tuberculose en France, description du terme ITL par Clemens von Pirquet.

- 1983 : la politique de décentralisation confie la lutte anti-tuberculeuse aux Conseils Généraux.

- Début des années 1990 : devant l'augmentation de l'incidence et l'apparition de résistances, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) instaure la délivrance gratuite des traitements par les dispensaires.

- 1995 : abandon du dépistage systématique au profit du dépistage ciblé vers les groupes à risque (Direction Générale de la Santé).

- 2003 : DO des ITL chez les enfants de moins de 15 ans.

- 2004 : suppression des IDR de contrôle systématiques et de la revaccination.

- 2004/2006 : « recentralisation » de la mission de lutte contre la tuberculose (les Centres de Lutte Anti-Tuberculeuse ou CLAT dépendent de l'État et non plus des Conseils Généraux) pour une organisation plus cohérente et pour diminuer les

disparités de prise en charge. Les Conseils Généraux qui le souhaitent (55) ont pu conserver leur rôle au travers de conventions avec les DDASS (Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales).

- 2007 : Programme de Lutte contre la Tuberculose en France 2007-2009 (4). Il se découpe en six axes :

- Axe 1 : assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté pour tous les cas de TM ;
- Axe 2 : améliorer le dépistage de la tuberculose (TM et ITL relevant d'un traitement) ;
- Axe 3 : optimiser la stratégie vaccinale par le BCG (prévenir les formes graves) ;
- Axe 4 : maintenir la résistance aux antibiotiques à un faible niveau ;
- Axe 5 : améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la tuberculose ;
- Axe 6 : améliorer le pilotage de la lutte antituberculeuse.

L'année 2007 a vu un changement majeur dans la stratégie de lutte contre la tuberculose avec la suspension de l'obligation vaccinale au profit d'une recommandation forte de vaccination des enfants les plus exposés. Cette décision a été prise devant la constatation d'une diminution progressive de l'incidence de la maladie depuis 40 ans (5).

.

Enfin depuis 2007 les issues de traitement font l'objet d'une déclaration de la part du médecin auprès de l'Agence Régionale de Santé (ARS) (Annexe 1).

### 1.2 Rôles du Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse

Le dispositif français de lutte contre la tuberculose s'articule autour des CLAT dont les rôles sont rappelés dans le Programme de Lutte contre la Tuberculose en France 2007-2009 (4). En raison des disparités en terme d'incidence de la maladie qui existent en France, les compositions et effectifs ainsi que les locaux, équipements, etc sont adaptés en fonction des besoins de chaque département.

Les missions des CLAT sont les suivantes :

- les actions de dépistage
  - soit lors des enquêtes d'entourage, déclenchées par la réception d'une DO
  - soit par des actions ciblées auprès des personnes à risque (migrants, personnes en situation de précarité, foyers d'hébergements, prisons…) ;

- la prévention primaire, ciblée vers les groupes à risque (information, vaccination par le BCG) ;
- la coordination départementale de la lutte anti-tuberculeuse (formation des professionnels, développement de partenariats et d'un réseau départemental de lutte contre la tuberculose) ;
- la participation à l'évaluation et à la surveillance épidémiologique par la rédaction d'un rapport annuel d'activité qui est remis à l'ARS ;
- enfin, les CLAT se doivent d'assurer un accès à la prévention et aux soins à tous. Les différentes prestations sont donc gratuites : vaccination, dépistage, consultations de suivi, délivrance gratuite du traitement en cas de défaut de couverture sociale.

### 1.3 Fonctionnement du Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse du Calvados

Le CLAT du Calvados (CLAT14) est rattaché au Centre de Prévention des Maladies Infectieuses (CPMI) de la Fondation Hospitalière de la Miséricorde à Caen depuis 2007, date de la mise en place des missions de prévention recentralisées.

L'équipe du CLAT14 est composée de :

- un médecin coordinateur ;
- un pneumologue et un pédiatre référents ;
- une infirmière ;
- une secrétaire ;
- un interne de médecine générale (depuis l'année universitaire 2010/2011).

Même si le Calvados n'est pas aussi touché que l'Ile-de-France ou la Guyane, le CLAT14 a reçu 56 DO de TM en 2012, soit une incidence de la maladie de $9,3/10^5$ habitants (rapport d'activité 2012) et une augmentation du nombre de TM de 21,7% par rapport à 2011. Ceci est assez préoccupant et justifie une vigilance accrue en matière de prévention.

### 1.4 Les différents acteurs de la lutte anti-tuberculeuse

Lorsque des signes font évoquer une TM, des examens complémentaires d'imagerie et de bactériologie doivent être réalisés afin d'établir un diagnostic. Avant que la preuve biologique ne soit apportée, le CLAT peut être informé (par téléphone, fax, courrier électronique…) de la suspicion de tuberculose : c'est un signalement. Lorsque le diagnostic est confirmé, le médecin (clinicien libéral/hospitalier ou biologiste) doit déclarer le cas à l'ARS départementale de son lieu d'exercice au

moyen d'un formulaire spécial (Annexe 1). Le même formulaire sera utilisé pour la déclaration des ITL de l'enfant de moins de 15 ans.

La DO regroupe des données médicales, sociales et bactériologiques. Elle est anonyme et ne donne pas d'information sur le statut VIH du cas index.

L'ARS transmet ensuite la DO au CLAT du département de résidence du cas index qui sera responsable de l'enquête d'entourage à la recherche de cas de contamination (ITL, TM secondaires) et/ou de la source contaminante.

L'ARS transmet également la DO à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) qui centralise les données épidémiologiques sur la tuberculose.

Les liens entre CLAT et ARS doivent être étroits. En effet, si une DO est envoyée directement au CLAT, celui-ci devra à l'inverse la transmettre à l'ARS.

Dans tous les cas, et surtout pour les formes contagieuses (toute forme respiratoire) il faudra s'assurer que la DO soit faite dès que possible afin que le processus de prévention et de dépistage de l'entourage puisse être engagé rapidement. La prise en charge précoce des ITL participe à l'interruption de la chaîne de transmission de la maladie.

La figure ci-dessous schématise le circuit déclaratif de la TM et des ITL des enfants de moins de 15 ans.

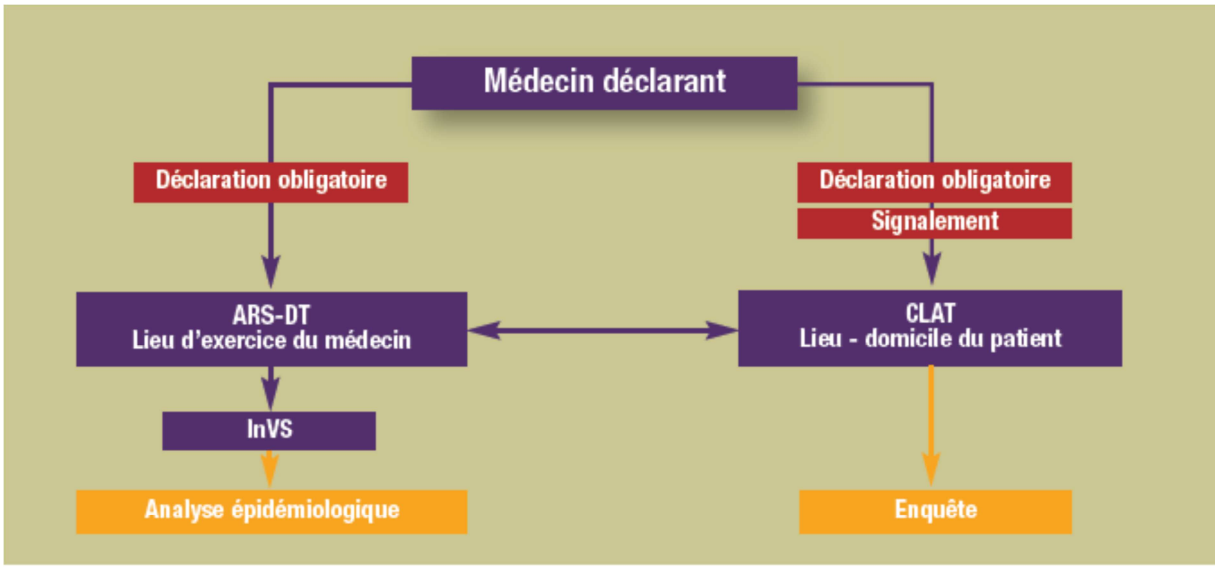



FIGURE Circuit déclaratif.
ARS-DT : délégation territoriale de l'agence régionale de santé. CLAT : centre de lutte antituberculeuse ; InVS : Institut de veille sanitaire.

**Figure 1 :** Circuit déclaratif. Reproduction de la Revue du Praticien (6).

Afin de réaliser son enquête d'entourage, le CLAT prend contact avec le médecin déclarant et avec le patient, pour établir le degré de contagiosité du cas

index et dresser la liste des personnes à dépister selon son mode de vie et son parcours de soins avant les mises en isolement et/ou sous traitement.

Au cours de l'entretien avec le cas index, le CLAT informe celui-ci des modalités de réalisation de l'enquête dans son entourage, et cherchera à obtenir son accord pour lever l'anonymat. Si cette démarche est la plupart du temps bien acceptée quand il s'agit de lever l'anonymat pour son entourage proche, le cas index peut être réticent à l'idée de parler de sa maladie dans son entourage professionnel par exemple. Dans le cas où la levée d'anonymat ne pourra être obtenue, les démarches seront complexes car ceci rend difficile l'exhaustivité de l'enquête qui doit être orientée vers l'entourage familial, amical, professionnel, scolaire, institutionnel… du cas index.

L'enquête autour d'un cas de tuberculose est une mission de santé publique dans laquelle il est important de concilier confidentialité et prévention.

Les personnes ayant été en contact avec le patient contagieux pendant une durée cumulée supérieure ou égale à 8h ou ayant eu des contacts particulièrement à risque (pièce confinée, mal aérée, soins invasifs tels que la kinésithérapie respiratoire, les fibroscopies bronchiques par exemple) sont retenues dans le dépistage, de même que les personnes les plus vulnérables (âges extrêmes, immunodéprimés).

Ces personnes sont à leur tour contactées par le CLAT, reçoivent une information sur la maladie et sont incitées au dépistage (radiologique et par test immunologique). Le dépistage peut être réalisé au sein du CLAT, ou encore organisé en lien avec les partenaires du CLAT tels que la médecine du travail, les services de santé scolaire/universitaire, les centres de Protection Maternelle et Infantile (PMI), l'UCSA (Unité de Consultation et de Soins Ambulatoires) pour les centres de détention, les médecins libéraux, et autres en fonction du contexte (7,8).

Dès la suspicion d'un cas de tuberculose de nombreux professionnels et structures sont mis en action pour le traitement, la prévention et la surveillance de la maladie. Chacun a un rôle bien défini.

La figure 2 récapitule les rôles de ces différents acteurs.

| | Surveillance | Prévention | Traitement | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Infections tuberculeuses latentes | Tuberculoses maladies |
| InVS | +++ | – | – | – |
| ARS-DT | +++ | – | – | – |
| CLAT | ++ | +++ | +++ | + |
| Hôpitaux (cliniciens, bactériologistes) | + | + | + | +++ |
| Cliniciens libéraux | + | + | + | + |
| CNR-MyRMA | + | + | – | – |
| Autres (PMI, médecine du travail, médecine scolaire, OFII, associations…) | – | ++ | – | – |

ARS-DT : délégation territoriale de l'agence régionale de santé ; CLAT : centre de lutte antituberculeuse ; CNR-MyRMA : centre national de référence des mycobactéries ; InVS : Institut de veille sanitaire ; PMI : protection maternelle et infantile ; OFII : Office français d'immigration et d'intégration.

**Figure 2 :** Rôle des différents acteurs de la lutte anti-tuberculeuse. Reproduction de la Revue du Praticien (6).

### 1.5 Place du médecin traitant dans les différentes étapes de la lutte anti-tuberculeuse

Les médecins généralistes ont une probabilité très faible d'être confronté à un cas de tuberculose maladie au cours de leur carrière. Cette probabilité est estimée à 1 cas tous les 20 ans en moyenne (4). En revanche, ils seront bien plus souvent amenés à suivre des patients pris en charge pour ITL.

Le médecin traitant a une relation privilégiée avec son patient, l'adhésion à la démarche de dépistage et l'observance à un éventuel traitement seront ainsi renforcées si le médecin est acteur du suivi. Pour des raisons pratiques également, le travail en réseau entre le CLAT et les médecins généralistes est important puisque l'équipe du CLAT gère les DO sur l'ensemble d'un département et tous les sujets contacts concernés par le dépistage ne pourront pas se déplacer afin de réaliser le dépistage dans l'enceinte du centre.

Le médecin généraliste intervient donc à différentes étapes de la lutte anti-tuberculeuse :

- diagnostic de TM chez le cas index : orienter les examens complémentaires, signaler le cas, faire la DO ;

- suivi général du patient tuberculeux traité, en lien avec le/les spécialistes et l'hôpital ;
- suivi du patient ayant développé une ITL, en lien avec le CLAT : absence de signes d'évolution vers la tuberculose maladie, observance du traitement s'il est indiqué et survenue d'éventuels effets indésirables ;
- prévention, information, vaccination des enfants à risque selon les recommandations sur la vaccination par le BCG de 2007.

La tuberculose, bien que d'actualité, ne représente pas une pathologie courante en médecine générale et il est nécessaire, pour une prise en charge optimale, que médecins généralistes et CLAT puissent travailler ensemble (échanges directs par téléphone pour avis ou par courrier dans le cadre du suivi, consultations spécialisées dans le cadre du suivi ou pour une indication vaccinale…).

## 2 – INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE : DU DIAGNOSTIC AU TRAITEMENT

### 2.1 Dépistage et diagnostic de l'infection tuberculeuse latente

À partir d'une cohorte française récente, la prévalence de l'infection autour d'un cas est estimée à 26 % (9).

L'IDR est le test le plus couramment utilisé pour dépister les infections tuberculeuses. Elle consiste en l'injection intradermique de 5 unités de tuberculine, un antigène mycobactérien, au niveau de la face antérieure de l'avant-bras (TUBER-test®), et la lecture du test est réalisée entre 48 et 72 heures après l'injection, nécessitant deux visites médicales.

L'interprétation du résultat est complexe, la conduite à tenir qui en découle varie en fonction :

- de la taille de l'induration ;
- du statut vaccinal (risque de faux positif en cas de vaccination par réaction croisée avec des antigènes de *M. bovis* utilisés dans le BCG) ;
- du statut immunitaire (risque de faux négatif chez l'immunodéprimé) ;
- et de l'importance du risque d'infection (Annexe 2).

Depuis 2001, on dispose d'autres tests immunologiques : les IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*). La mise en contact *in vitro* d'antigènes tuberculeux avec le sérum du sujet infecté provoque une réaction immunologique d'hypersensibilité et la synthèse d'interféron-γ par les lymphocytes. Les antigènes utilisés sont indépendants du BCG (rares croisements cependant avec *Mycobacterium kansasii, M. marinum et M. szulgai*) et ces tests permettent ainsi de diminuer le nombre de sujets traités pour ITL en éliminant les faux positifs de l'IDR. La réalisation du test nécessite un simple prélèvement veineux, et son interprétation est standardisée.

Cependant, ni l'IDR ni les IGRA ne permettent de faire le diagnostic entre une ITL et une TM. Ils n'éclairent pas non plus sur l'ancienneté de l'infection ou sur le risque d'évoluer vers la maladie, et dépendent de l'immunité du sujet.

Les différentes études comparant les IGRA à l'IDR ont été à l'origine de recommandations en France (9) permettant l'utilisation des IGRA plutôt que l'IDR dans les situations suivantes :

- dans les enquêtes autour de cas pour les adultes et enfants de plus de 5 ans ;
- hors enquête autour de cas dans le cas particulier des actions ciblées vers les populations les plus à risques (par exemple chez les enfants migrants) afin

d'éviter les perdus de vue et favoriser la prophylaxie des ITL ou la vaccination des négatifs à risque ;

- pour les professionnels de santé : à l'embauche ou pour le suivi des plus exposés ;
- pour l'aide au diagnostic de TM extra-pulmonaires ;
- avant la mise en route d'un traitement par anti-TNFα ;
- chez les patients VIH dans le bilan initial à la découverte de la maladie, ou en cas de facteur de risque d'exposition à la maladie avec CD4<500 /mm$^3$.

Leur absence de remboursement en France rend l'utilisation des IGRA variable d'un CLAT à l'autre.

### 2.2 Indications et contre-indications du traitement

Le traitement de l'ITL ne peut s'envisager qu'une fois l'absence de tuberculose maladie prouvée, par l'examen clinique, la radiographie pulmonaire, et éventuellement des examens complémentaires (scanner, examen cytobactériologique des crachats, tubages gastriques…) si l'examen ou la radiographie sont douteux.

En France, des recommandations pour le traitement des ITL ont été publiées par le CSHPF en 2003 (10) et par la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) en 2004 (11).

Dans le cadre d'une enquête autour de cas, les sujets à traiter sont :

- toute personne en contact significatif avec le cas index et dont l'ITL a été diagnostiquée grâce à un test immunologique (la SPLF souligne que le traitement n'est pas recommandé chez les personnes de plus de 80 ans en raison d'une balance bénéfice/risque défavorable) ;
- tout enfant de moins de 2 ans ayant été en contact avec le cas index, sans attendre la preuve de l'ITL ;
- tout sujet immunodéprimé ou porteur d'une pathologie chronique l'exposant à un risque élevé de progression vers la TM (VIH, traitement immunosuppresseur, insuffisance rénale terminale…).

En dehors d'une enquête autour de cas il faudra traiter les ITL chez :

- les enfants de moins de 15 ans (dont les migrants) ;
- les soignants si l'ITL est récente (<2 ans) ;
- avant mise en route d'un traitement par antiTNFα ;

- des migrants en France depuis moins de 2 ans (SPLF), uniquement s'ils sont en contact d'enfants (CSHPF) ;
- avant transplantation (CSHPF) ;
- chez les patients séropositifs pour le VIH.

L'indication du traitement est évaluée par le prescripteur, elle repose sur la balance bénéfice/risque entre la probabilité du patient de développer la maladie et les effets indésirables liés au traitement, mais également de sa capacité et sa volonté à suivre ce traitement. En cas de risque de mauvaise observance, l'abstention thérapeutique est parfois préférable afin de limiter le risque d'émergence de souches résistantes. Le rôle du médecin prescripteur est donc essentiel : il doit informer le patient sur les bénéfices et les risques d'un tel traitement, ses effets indésirables et les interactions médicamenteuses, insister sur l'observance et rechercher un risque de mauvaise observance (12).

Des contre-indications spécifiques à la (ou les) molécule(s) utilisée(s) sont également possibles, elles découlent des effets indésirables et seront donc évoquées dans les chapitres correspondants.

Lorsque le traitement médicamenteux n'est pas instauré, sur décision médicale (contre-indication, risque de mauvaise observance), ou par refus du patient, un suivi radio-clinique est recommandé tous les 6 mois pendant les 2 ans qui suivent le contage.

En cas d'exposition à une bactérie multirésistante, on préfèrera un suivi radio-clinique rapproché (tous les 3 mois par exemple) et prolongé (minimum 2 ans) (9,13).

## 2.3 Schémas thérapeutiques

Il n'y a pas de consensus pour le traitement de l'ITL en France. Plusieurs schémas de traitement sont possibles.

### 2.3.1 Isoniazide seul

La molécule a été synthétisée en 1912 mais son activité bactéricide sur le bacille de Koch a été découverte dans les années 1950 (13). Plus efficace et mieux tolérée elle remplace alors la streptomycine dans le traitement de choix de la tuberculose. Elle agirait par inhibition de la synthèse de l'acide mycolique qui est un

constituant de la paroi mycobactérienne. L'isoniazide (INH) a une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 1974 pour :

- le traitement curatif de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire ;
- le traitement de la primo-infection symptomatique ;
- la chimio-prophylaxie de la primo-infection asymptomatique des sujets à risque de réactivation, l'ITL des sujets en contact avec une TM bacillifère ;
- le traitement des autres infections à mycobactéries sensibles (14).

De nombreuses études ont été réalisées depuis la découverte de son efficacité contre le bacille tuberculeux et l'INH constitue le traitement de référence de l'ITL depuis une cinquantaine d'années. La posologie est de 5 mg/kg/j (maximum 300 mg/j). L'efficacité théorique serait proche de 90 % mais elle est en réalité plus faible compte tenu des difficultés d'observance liées à :

- la durée du traitement (expliquée par le fait que les bacilles se multiplient rarement pendant la phase d'ITL) ;
- la survenue d'effets indésirables (notamment hépatiques) ;
- et au caractère asymptomatique de l'ITL.

La durée du traitement a évolué, de 12 mois initialement elle est actuellement de 6 à 9 mois dans la plupart des recommandations internationales, les recommandations actuelles françaises sont en faveur d'un traitement de 9 mois (10–12,15).

Une méta-analyse récente (16) comparant les schémas à 6 et 12 mois rapporte que l'efficacité de ces 2 schémas n'est pas significativement différente. Les effets indésirables hépatiques sont moins fréquents avec le schéma de 6 mois (0,36 % *vs* 0,52 % d'hépatites symptomatiques) et l'observance est améliorée (elle n'est cependant que de 60 à 70 % pour le traitement de 6 mois).

### 2.3.2 Bithérapie isoniazide et rifampicine

Une alternative afin de raccourcir la durée du traitement de l'ITL, et ainsi diminuer le risque de mauvaise observance, a été de proposer un schéma associant deux anti-tuberculeux : l'INH (5mg/kg/j, maximum 300mg/j) et la rifampicine à la dose de 10mg/kg/j pendant 3 mois. Une association médicamenteuse est disponible : un comprimé de RIFINAH® contient 300mg de rifampicine et 150mg d'isoniazide (17). Ainsi pour un adulte de corpulence moyenne, la posologie sera de 2 comprimés par jour, à jeun et en une prise.

La rifampicine (RIF) est un dérivé semi-synthétique de la rifamycine B. Elle inhibe le fonctionnement de l'ADN bactérien.

Selon une méta-analyse publiée en 2005 (18) cette association serait comparable à l'INH seul pris pendant 6 mois en termes d'efficacité, de survenue d'effets indésirables graves et de mortalité. Malgré une durée de traitement de 3 mois, l'observance ne serait pas significativement meilleure (15).

#### 2.3.3 Rifampicine seule

Un schéma utilisant la RIF seule pour une durée de 4 mois (10 mg/kg/j) a également été proposé.

Les études disponibles dans la littérature comparant les traitements par 4 mois de RIF et 9 mois d'INH rapportent une diminution significative de survenue d'effets indésirables hépatiques, une meilleure observance et un moindre coût en faveur de la rifampicine (15,19). Cependant, les recommandations américaines mentionnent la RIF comme alternative au traitement par INH et non en première intention (12). En France, la SPLF, recommande de ne pas utiliser la RIF seule « du fait du manque d'études d'une qualité méthodologique suffisante » (11). Le CSHPF la propose en cas de résistance à l'INH ou d'hépatopathie chronique contre-indiquant l'INH (10).

#### 2.3.4 Bithérapie rifampicine et pyrazinamide

De même que pour le traitement par RIF seule, l'association de la RIF au pyrazinamide n'a pas d'indication en France malgré la brièveté du traitement (2 mois). Les études font état d'un risque d'effets indésirables graves supérieur aux autres traitements, notamment en terme d'hépatotoxicité (jusqu'à 8,2 % avec un risque majoré d'hépatite fulminante par rapport aux autres schémas) (20).

### 2.4 Cas particuliers

#### 2.4.1 Infection tuberculeuse latente de l'enfant

Le risque de développer une TM après un contage est plus important chez l'enfant que chez l'adulte et on l'estime à 40 % environ chez l'enfant de moins de 2 ans. Ce risque est d'autant plus élevé que l'enfant est jeune.

Il est de 43 % avant l'âge de 1 an

24 % entre 1 et 5 ans

15 % entre 11 et 15 ans (4,10).

Les enfants sont plus à risque de développer des formes graves telles que la tuberculose méningée et les formes disséminées (10). Par ailleurs, l'infection peut évoluer d'emblée vers la TM, comme chez le sujet immunodéprimé.

L'obligation vaccinale a été levée en France en 2007, et le BCG est désormais fortement recommandé pour les enfants à risque élevé de tuberculose, dès le premier mois de vie (4–6). D'autre part, la vaccination du nouveau-né par le BCG est reconnue pour protéger à 75-80 % contre les formes graves de tuberculose et à environ 50 % contre les formes pulmonaires (4). Ainsi, tout enfant exposé (vacciné ou non par le BCG) est à risque de développer une tuberculose et, lors de l'enquête d'entourage, la recherche et la prise en charge des enfants en contact avec le cas index doit donc être rigoureuse quel que soit leur statut vaccinal.

Le traitement recommandé en France est le schéma de 3 mois par INH+RIF. L'INH sera donné à la posologie de 10 mg/kg/j chez l'enfant de moins de 2 ans, 5 mg/kg/j après 2 ans, et la dose maximale sera de 300 mg/j. La posologie de la RIF est la même que chez l'adulte (11).

La toxicité hépatique de l'INH est rare chez l'enfant et il n'est pas recommandé de doser les transaminases avant la mise en route ni au cours du traitement, sauf en cas de pathologie hépatique sous-jacente ou de signes cliniques faisant craindre une hépatite. Des contrôles biologiques systématiques pourront cependant être utiles dans le cas particulier où les parents ont une mauvaise compréhension des signes évocateurs de toxicité hépatique (4,11).

L'enfant traité pour une ITL sera suivi en consultation au minimum une fois par mois jusqu'à la fin du traitement.

Les enfants de moins de 18 mois (10) (ou moins de 24 mois (11) selon les recommandations) seront traités quel que soit leur statut vaccinal et sans attendre la preuve de l'ITL. Les nouveau-nés de mère atteinte de TM recevront une bithérapie systématique dès la naissance.

Pour les enfants exposés de plus de 18 mois non vaccinés, un traitement sera mis en route pour toute IDR ≥ 5 mm. Si l'enfant a été vacciné par le BCG, le traitement est recommandé à partir d'une IDR ≥ 10 mm (Annexe 2).

### 2.4.2 Infection tuberculeuse latente de la femme enceinte

L'injection de tuberculine permettant la réalisation de l'IDR n'est pas contre-indiquée en cours de grossesse. Si un diagnostic d'ITL est posé, on reportera si possible le traitement, en application du principe de précaution qui consiste à

administrer le moins de médicaments possible tout au long de la grossesse, d'autant plus que la grossesse a peu d'impact sur la progression de l'infection vers la maladie.

L'INH et la RIF ne sont pas tératogènes (21,22), les schémas habituels peuvent être utilisés mais l'indication du traitement sera posé après avis spécialisé, le risque de survenue d'effets indésirables étant augmenté chez la femme enceinte et en post-partum (11).

Enfin l'allaitement n'est pas contre-indiqué, les concentrations d'INH et de RIF retrouvées dans le lait étant minimes (21,22).

### 2.4.3 Autres (16)

- Chez les personnes infectées par le VIH, la prise d'inhibiteurs de protéase ou d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse contre-indiquent la prise de rifampicine, d'autre part le traitement par INH devra être donné 9 mois plutôt que 6. La bithérapie est possible chez les personnes séropositives non traitées.

- La RIF seule sera préférée en cas d'hépatopathie chronique ou de résistance isolée à l'INH.

- Aucune adaptation thérapeutique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal.

- En cas d'immunodépression (hors VIH) le traitement de référence est l'INH pendant 9 mois.

# 3 – EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAITEMENT ET CONDUITE À TENIR

## 3.1 Effets indésirables liés à l'isoniazide

L'INH est absorbé dans le tube digestif de façon rapide, et transformé par acétylation. La rapidité de cette acétylation est variable d'un individu à un autre et les « acétyleurs lents » seront plus à risque d'effets indésirables (EI). L'INH est éliminé dans l'urine sous forme de métabolites inactifs.

Le risque global d'EI liés à l'INH est d'environ 5 % (23), les effets les plus fréquents étant hépatiques et neurologiques.

### 3.1.1 Effets indésirables hépatiques

10 à 20 % des personnes traitées par INH présentent une élévation asymptomatique des enzymes hépatiques, la plupart du temps transitoire (24).

La fréquence de l'hépatite symptomatique induite par l'INH a été calculée entre 0,1 et 0,3 %, les hospitalisations pour hépatite grave entre 0,01 et 0,02 % et les décès à moins de 0,03 % dans une étude réalisée entre 1989 et 1995 (25).

Dans une méta-analyse comparant les schémas à 6 et 12 mois d'INH, l'hépatotoxicité était de 0,36 % contre 0,52 % en faveur du schéma le plus court (hépatites symptomatiques) (16).

La toxicité hépatique augmente en cas de :

- phénotype « acétyleur lent » ;
- alcoolisme ;
- âge supérieur à 65 ans ;
- dénutrition ;
- association avec VIH ou hépatite B ou C chronique ;
- grossesse et allaitement ;
- association à d'autres médicaments hépatotoxiques (rifampicine, pyrazinamide, carbamazépine, paracétamol, anesthésiques halogénés…) (26).

Le médecin prescripteur devra bien sûr rechercher ces facteurs de risque à l'interrogatoire, et expliquer les signes évocateurs d'hépatotoxicité devant inciter le patient à consulter. Une prise en charge associant éducation thérapeutique et surveillance permet de faire diminuer le risque d'apparition d'une hépatite toxique (25).

Par ailleurs, le CSHPF recommande une biologie (transaminases) de référence avant le début du traitement (10). Les transaminases seront contrôlées en cours de traitement, à J15 et J30 au minimum, et plus souvent en cas d'anomalie.

Une élévation supérieure ou égale à 6 fois la norme (≥6N) devra faire interrompre immédiatement le traitement. Entre 3 et 6N, le traitement sera interrompu si le patient est symptomatique (nausées, vomissements, ictère, état confusionnel, hépato-splénomégalie). S'il reste asymptomatique, les contrôles biologiques seront rapprochés (2 fois par semaine) et la balance bénéfice/risque du traitement sera réévaluée au cas par cas.

Avant de conclure à la responsabilité de l'INH, des examens complémentaires devront rechercher une cause non médicamenteuse (sérologies virales, imagerie à la recherche d'une pathologie obstructive) et le patient bénéficiera de l'avis d'un spécialiste (11,27).

### 3.1.2 Effets indésirables neurologiques

Le plus courant est la neuropathie périphérique, qui peut toucher jusqu'à 2 % des patients sous INH. Elle serait liée à une limitation de la sécrétion de la pyridoxine (vitamine B6) et à une accélération de son excrétion par l'INH. Les facteurs de risque (FDR) sont :

- alcoolisme chronique ;
- dénutrition ;
- grossesse ou allaitement ;
- VIH ;
- diabète ;
- insuffisance rénale ;
- phénotype « acétyleur lent » (23) ;
- et en cas d'association à certains médicaments (anticancéreux, antibiotiques, interferon α, amiodarone, statines, antigoutteux, etc) (26).

La neuropathie périphérique induite par l'INH peut être prévenue et traitée par la pyridoxine. La prévention chez les patients à risque permet de réduire la survenue de cet EI à 0,2 % (15,28,29). Ainsi, une femme enceinte sous INH bénéficiera d'une prévention par pyridoxine à la dose de 50 mg/j pendant toute la durée du traitement et il faudra également supplémenter le nouveau-né après l'accouchement (21).

Plus rarement, des cas de névrite optique rétro-bulbaire (NORB), convulsions (chez les patients épileptiques ou présentant des FDR de convulsion), encéphalopathies, pertes de mémoire, ataxie, hyperréflexie et vertiges ont été rapportés.

Des manifestations psychiatriques sont également possibles, plus fréquemment chez les personnes ayant des antécédents personnels ou familiaux, à type d'insomnies, états d'agitation, troubles confusionnels, psychotiques ou maniaques, réversibles à l'arrêt du traitement. Le mécanisme mettrait en jeu des propriétés de l'INH analogues aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (23).

### 3.1.3 Autres effets indésirables

• Une leucopénie modérée peut être retrouvée en début de traitement. En cas de neutropénie importante le traitement devra être interrompu. Des cas d'anémie hémolytique ont été exceptionnellement décrits.

• Des manifestations cutanées à type d'urticaire, photosensibilisation, acné peuvent être liées à la prise d'INH, elles touchent moins de 2 % des patients.

• Les troubles digestifs à type de nausées, constipation, sensation de bouche sèche sont possibles. L'INH pourrait être responsable de pancréatite.

• On peut retrouver encore une algo-neurodystrophie (« syndrome épaule-main »), un syndrome de type lupique (<1 %, mais des anticorps anti-nucléaires sont présents chez 20 % des patients traités par INH, surtout les femmes), une gynécomastie, un syndrome de Cushing, une fièvre isolée (30).

### 3.1.4 Interactions médicamenteuses (26)

L'INH est un inhibiteur enzymatique faible de certains isoenzymes du cytochrome P450. Ceci induit une augmentation de la concentration plasmatique des médicaments associés, et donc une augmentation de leur effet et de leur toxicité.

Parmi ces médicaments on retrouve entre autre : des antidépresseurs, le paracétamol, la dompéridone, les inhibiteurs de la pompe à protons, les antivitamine K, des antirétroviraux, le clopidogrel, la phénytoïne, la carbamazépine (la carbamazépine augmente l'hépatotoxicité de l'INH)…

Certains médicaments diminuent la concentration plasmatique de l'INH en augmentant son métabolisme : les anti-acides, que l'on recommandera de prendre à 2 heures de distance de la prise de l'INH, et les corticoïdes.

Enfin, l'INH diminue la concentration plasmatique de la levodopa et du kétoconazole.

L'INH ne modifie pas le métabolisme de la RIF (qui est inducteur enzymatique du cytochrome P450) mais l'association des deux molécules peut augmenter l'hépatotoxicité de l'isoniazide (31).

### 3.2 Effets indésirables liés à la rifampicine

L'absorption de la RIF se fait rapidement au niveau du tube digestif, si bien que la prise du traitement pendant un repas diminuera son absorption et donc son efficacité. Un métabolite actif est formé au niveau du foie, l'excrétion se fait dans les selles et l'urine.

Environ 5 % des personnes traitées par RIF présentent des EI (23,30).

La RIF a la particularité d'être un puissant inducteur enzymatique du cytochrome P450. Ses interactions médicamenteuses sont donc nombreuses et sont à prendre en compte lors de la prescription d'un traitement contenant de la RIF.

#### 3.2.1 Interactions médicamenteuses (26)

L'effet inducteur enzymatique de la RIF se manifeste au bout de 2 à 3 semaines de traitement et persiste pendant 2 à 3 semaines également après l'arrêt. Il en résulte une baisse d'efficacité du médicament associé à la RIF.

Les molécules concernées sont :

- les oestroprogestatifs ;
- les antivitamine K ;
- des immunodépresseurs (cyclosporine, tacrolimus, corticoïdes…) ;
- les sulfamides hypoglycémiants, les glitazones ;
- les inhibiteurs calciques ;
- la digoxine ;
- des antiarythmiques ;
- des betabloquants : propranolol, métoprolol… ;
- les statines ;
- certains IEC et ARA2 ;
- des antibiotiques : doxycycline, clarithromycine, télithromycine ;
- des antifongiques : fluconazole, ketoconazole… ;
- des antiparasitaires : atovaquone, méfloquine, quinine… ;
- les hormones thyroïdiennes ;
- des neuroleptiques : halopéridol, olanzapine, clozapine ;
- des antiépileptiques : carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne ;

- des antidépresseurs : citalopram, sertraline ;
- le zolpidem, zopiclone ;
- la théophylline et le montélukast ;
- la méthadone et la morphine ;
- le paracétamol ;
- des antirétroviraux : inhibiteurs de la protéase, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ;
- etc.

Il n'y a pas de contre-indication formelle à associer la RIF avec une de ces molécules. En revanche, les conséquences des interactions médicamenteuses doivent être évaluées avant la mise en route du traitement.

Ainsi, il faudra par exemple informer les femmes sous contraception oestro-progestative de la baisse d'efficacité de leur pilule liée à la RIF et choisir soit un autre mode de contraception pendant la durée du traitement, soit préférer un schéma thérapeutique avec l'INH seul.

Pour les médicaments ne pouvant être arrêtés, on instaurera dans la mesure du possible une surveillance clinique et/ou biologique ciblée. On gardera également à l'esprit que les effets peuvent survenir à distance de l'initiation et de l'arrêt de l'inducteur enzymatique.

### 3.2.4 Autres effets indésirables

Ils sont de nature et de gravité variable. Les traitements discontinus augmentent le risque de survenue des effets indésirables les plus graves tels qu'une insuffisance rénale aigue, un état de choc et une anémie hémolytique (23,27,30). La RIF sera alors contre-indiquée à vie pour ces patients.

On retrouve jusqu'à 15 % d'EI hépatiques, il s'agit pour la majorité d'une élévation modérée et précoce des transaminases ou encore d'une légère cholestase asymptomatiques (30). Cependant, la RIF peut, comme l'INH, être responsable de véritables hépatites médicamenteuses, parfois mortelles. Bien que le risque soit théoriquement augmenté en cas d'association des 2 molécules (la RIF augmente la formation de métabolites hépatotoxiques de l'INH par son effet inducteur enzymatique) (26,28,31), les études réalisées rapportent pour la plupart que la toxicité n'est pas supérieure pour un traitement associant INH et RIF par rapport à la monothérapie (15,18).

Les manifestations digestives sont également courantes : douleurs abdominales, nausées, vomissements, anorexie, diarrhées. On pourra, en cas de survenue de ces EI mineurs, proposer un traitement symptomatique ou conseiller de

prendre le traitement le soir au coucher (27). De rares cas de colites pseudo-membraneuses ont été décrits (26).

Les réactions immuno-allergiques sont rares. Elles peuvent se manifester par une hypersensibilité immédiate ou de type I (urticaire, irritation oculaire, œdème, dyspnée, hypotension voire choc anaphylactique), une hypersensibilité de type II responsable de lyses cellulaires (anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie, insuffisance rénale aigue) ou encore une hypersensibilité liée à la formation de complexes immuns (fièvre, arthralgies, syndrome pseudo-grippal). La survenue d'une réaction immuno-allergique doit faire interrompre le traitement et entreprendre des soins adaptés à la gravité (du simple traitement anti-histaminique à l'hospitalisation en réanimation) (23,26,30).

Un prurit est signalé dans 6 % des cas (28) mais il n'est pas lié à une réaction d'hypersensibilité la plupart du temps. S'il est isolé, on prescrira dans un premier temps un antihistaminique et on poursuivra le traitement. Si des lésions cutanées apparaissent, on arrêtera le traitement et un traitement spécifique pourra être nécessaire (avis spécialisé). La RIF est plus susceptible d'être responsable de réactions cutanées graves que l'INH, même si ces 2 molécules sont les moins à risque parmi les antituberculeux.

Des troubles neurologiques à type de céphalées, somnolence, ataxie, vertiges, paresthésies sont possibles.

L'effet inducteur enzymatique de la RIF induit une diminution des facteurs vitamine K-dépendants du nouveau-né et de rares hémorragies néonatales précoces ont été signalées lorsque la mère a été traitée par RIF jusqu'à l'accouchement. On préfèrera éviter l'utilisation de RIF à l'approche du terme de la grossesse mais dans le cas contraire il faudra alors administrer de la vitamine K1 à la mère pendant les 15 derniers jours de grossesse, et au nouveau-né dès la naissance (10,22).

Enfin, la rifampicine colore les fluides corporels en rouge orangé (sueur, urines, salive, sperme, larmes et donc lentilles de contact). Il suffira d'en informer le patient, en précisant que ces effets disparaissent à l'arrêt du traitement. Cet effet peut être un bon moyen de contrôler l'observance thérapeutique sous traitement.

### 3.3 Surveillance des patients traités pour infection tuberculeuse latente

#### 3.3.1 Surveillance clinique (10)

Une fois le traitement initié, les différentes recommandations françaises ne précisent pas la fréquence des consultations de suivi.

Au CLAT14, dans la mesure du possible (selon le lieu de domicile du patient), le patient a rendez-vous avec le médecin référent à la fin du 1er mois de traitement, puis un relais est fait vers le médecin traitant pour la fin du suivi. Lorsque ce n'est pas possible, le patient est dirigé directement vers son médecin traitant. Lors de chaque consultation, le médecin s'attardera à rechercher :

- des signes évocateurs de TM (toux et auscultation pulmonaire, fièvre, sueurs nocturnes, anorexie, fatigue, perte de poids) ;
- la survenue d'EI du traitement : perte de poids, troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées-vomissements, troubles du transit), ictère, polynévrite, éruption cutanée, arthralgies… ;
- des difficultés d'observance (à l'interrogatoire, et si besoin par la coloration des urines si le traitement contient de la RIF) ;
- et vérifier que la prise du traitement se fait bien chaque jour en une seule fois et à distance des repas (meilleure absorption de la RIF).

La prise en charge chimio-prophylactique et la surveillance clinique lors du traitement d'une ITL ne dispensent pas d'un contrôle par radiologie pulmonaire à distance du début de la prise en charge (18-24 mois) et surtout au moindre doute sur une tuberculose évolutive.

#### 3.3.2 Surveillance biologique

Comme nous l'avons vu précédemment, la surveillance des transaminases aura lieu avant la mise en route du traitement et au minimum à J15 et J30.

La SPLF insiste sur l'importance du contrôle biologique surtout chez les sujets à risque d'hépatopathie (sujet âgé, alcoolique, la femme en post-partum, lorsqu'il y a association à d'autres médicaments hépatotoxiques, ou en cas de risque de mauvaise observance) (11).

La figure 3 récapitule la conduite à tenir en cas d'élévation des transaminases qui a déjà été évoquée dans le chapitre sur les effets indésirables hépatiques de l'INH (3.1.1).

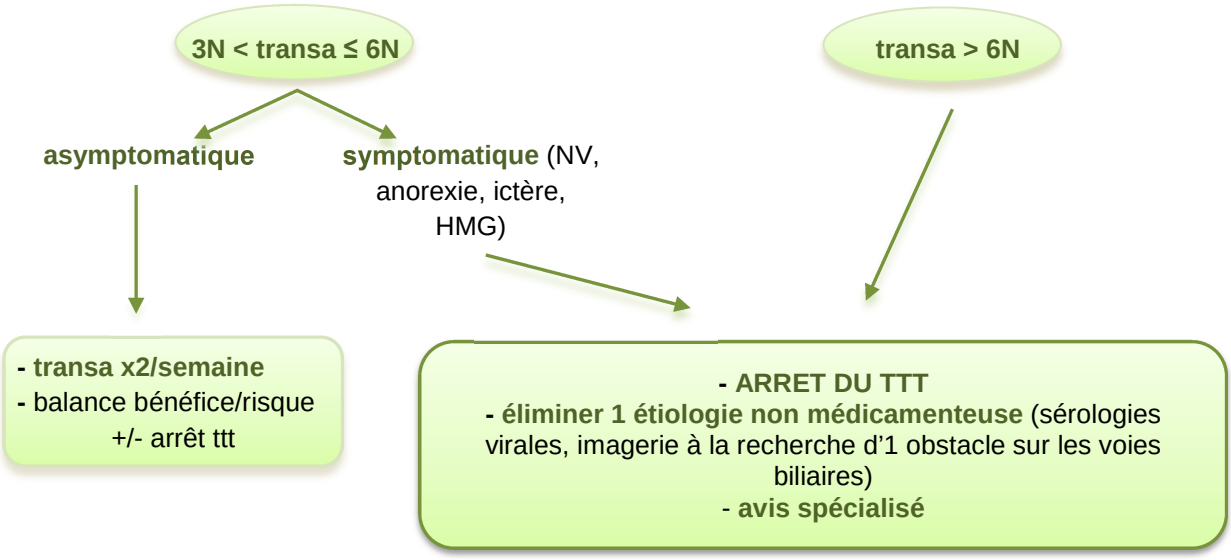



**Figure 3 :** Conduite à tenir en cas d'élévation des transaminases

### 3.3.3 Fiche récapitulative

Le travail réalisé dans ce mémoire a permis d'élaborer une fiche récapitulative d'aide au suivi des patients traités pour ITL. Elle a été proposée au CLAT14 et sera jointe au courrier adressé aux médecins généralistes de ces patients.

Elle précise les principaux effets indésirables du traitement et la conduite à tenir en cas de survenue (Annexe 3).

## CONCLUSION

La suspension de l'obligation vaccinale par le BCG en 2007 a été à l'origine d'un élargissement des indications de dépistage et de traitement des ITL.

En France les traitements recommandés pour le traitement de l'ITL sont : l'isoniazide 5mg/kg/j pendant 6 à 9 mois ou la bithérapie associant l'isoniazide (même posologie) à la rifampicine 10mg/kg/j pendant 3 mois. Les deux schémas sont équivalents en termes d'efficacité et de toxicité.

Parmi les effets indésirables les plus fréquents de l'isoniazide, on retrouve la toxicité hépatique (de la simple élévation transitoire des transaminases à l'hépatite grave et au décès). Les hépatites symptomatiques surviennent dans environ 0,3 % des cas. Une neuropathie périphérique est retrouvée chez 0,2 % des patients traités, et une supplémentation préventive en vitamine B6 peut être administrée chez les patients présentant des facteurs de risque.

La rifampicine, par son effet inducteur enzymatique est responsable de nombreuses interactions médicamenteuses avec les molécules métabolisées par le cytochrome P450. Les troubles digestifs mineurs sont fréquents, de même qu'un prurit isolé (6 %). Elle pourra également être responsable de réactions immuno-allergiques rares mais graves.

Une fiche pour l'aide au suivi des patients sous traitement médicamenteux de l'ITL récapitule les effets indésirables les plus fréquents et leur prise en charge (Annexe 3). Elle sera transmise aux médecins généralistes des patients suivis par le CLAT14, après validation.

Une meilleure connaissance de l'ITL et de son traitement ainsi qu'une meilleure implication des médecins généralistes au sein du réseau de lutte contre la tuberculose permet de favoriser l'adhérence des sujets contacts au dépistage et une meilleure observance du traitement. En réduisant ainsi le risque de développer une TM à partir d'une ITL, on agit à la fois sur le plan individuel et en terme de santé publique.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport 2012 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde [en ligne]. OMS. 2012 [consulté le 15/03/2013]. Disponible sur: http://www.who.int/tb/publications/global_report/fr/index.html

2. Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2010. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2012;(24-25):285–7.

3. Fraisse P. Traitement des infections tuberculeuses latentes. Rev Mal Respir. 2012;29(4):579–600.

4. Comité national d'élaboration du programme de lutte contre la tuberculose. Programme de lutte contre la tuberculose en France. 2007.

5. Guérin N. La vaccination par le BCG en France. Historique et évolution jusqu'à la suspension de l'obligation vaccinale. Actualité et dossier en santé publique. 2007;(60):6–8.

6. Antoun F. Organisation de la lutte antituberculeuse en France en 2011. Rev Prat. 2012;62(4):507–9.

7. Paty M. L'organisation de la lutte antituberculeuse et la mise en oeuvre du programme de lutte contre la tuberculose en France. Numéro thématique. Actualités de la tuberculose. 2009;(12-13):117–9.

8. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Enquête autour d'un cas de tuberculose : Recommandations pratiques. 2006.

9. Commission spécialisée Maladies transmissibles. Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma. Haut Conseil de la Santé Publique; 2011.

10. CSHPF. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France : synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique en France (2002-2003). Institut de veille sanitaire, editor. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2004.

11. SPLF. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France : Conférence d'experts. Rev Mal Respir. 2004;21(2):414–20.

12. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Tuberculosis Elimination. TB Elimination Treatment Options for Latent Tuberculosis Infection. 2011.

13. Chee CB-E, Sester M, Zhang W, Lange C. Diagnosis and treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis. Respirology. 2013;18(2):205–16.

14. HAS. Commission de transparence Rimifon. 2008.

15. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. Respirology. 2010;15(4):603–22.

16. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001363.

17. HAS. Commission de transparence Rifinah. 2011.

18. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. Clin. Infect. Dis. 2005;40(5):670–6.

19. Ziakas PD, Mylonakis E. 4 months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: a meta-analysis and cost-effectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. Clin. Infect. Dis. 2009;49(12):1883–9.

20. Gao XF, Wang L, Liu GJ, Wen J, Sun X, Xie Y, et al. Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2006;10(10):1080–90.

21. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Isoniazide [en ligne]. c2013 [consulté le 15/03/2013]. Disponible sur: http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=12

22. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Rifampicine [en ligne]. c2013 [consulté le 15/03/2013]. Disponible sur: http://www.lecrat.org/articleSearchSaisie.php3

23. Aouam K, Chaabane A, Loussaïef C, Ben Romdhane F, Boughattas N-A, Chakroun M. Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. Med Mal Infect. 2007;37(5):253–61.

24. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N. Engl. J. Med. 2003;349(5):474–85.

25. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. JAMA. 1999;281(11):1014–8.

26. Association Mieux prescrire (France). Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses comprendre et décider : Prescrire : le guide 2013. Paris: Association Mieux prescrire; 2012.

27. World Health Organization. Side-effects of anti-tuberculosis drugs. TB/HIV: a Clinical Manual. Second Edition. Geneva: World Health Organization; 2003. p. 129–35.

28. Centers for Disease Control and Prevention, U. S. Department of Health and Human Services. Treatment of Latent TB Infection. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. 2010. p. 16–23.

29. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis: update 2010. Eur. Respir. J. 2011;37(3):690–711.

30. Perriot J, Chambonnet É, Eschalier A. Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. Rev Mal Respir. 2011;28(4):542–55.

31. Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. Respirology. 2006;11(6):699–707.

# ANNEXES

# Annexe 1 : Formulaires DO et issue de traitement

**République française**

| **Médecin ou biologiste déclarant (tampon)** | **Si notification par un biologiste** |
|---|---|
| Nom : | **Nom du clinicien :** |
| Hôpital/service : | |
| Adresse : | Hôpital/service : |
| Téléphone : | Adresse : |
| Télécopie : | Téléphone : |
| **Signature :** | Télécopie : |

Maladie à déclaration obligatoire — cerfa N° 13351*02

**Tuberculose**

**Important** : Cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. **Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie…)** au médecin de l'ARS avant même l'envoi de cette fiche.

**Critères de notification : *cochez une des cases***

☐ **Tuberculose maladie**

Cas confirmé : maladie due à une mycobactérie du complexe tuberculosis prouvée par la culture.
Cas probable : (1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et (2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.

☐ **Infection tuberculeuse (primo-infection) chez un enfant de moins de 15 ans :**

IDR à 5U positive sans signes cliniques ni paracliniques (induration >15 mm si BCG ou >10 mm sans BCG ou augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans).

Initiale du nom : ☐ Prénom : ……

Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance : ☐☐☐☐☐☐☐☐

**Date de la notification :** ☐☐☐☐☐☐☐☐

Code postal du domicile du patient : ☐☐☐☐☐

Nationalité : …… Pays de naissance : ……

Si né(e) à l'étranger, année d'arrivée en France : ☐☐☐☐

Enfant de moins de 15 ans :

Pays de naissance des parents : père : …… mère : ……

Antécédents familiaux (parents, fratrie) de tuberculose maladie ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

Profession à caractère sanitaire ou social : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

Si oui, préciser : ☐ établissement de santé ☐ en contact avec des enfants <15 ans ☐ autre

Résidence en collectivité : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

Si oui, préciser : ☐ établissement d'hébergement pour personnes âgées ☐ établissement pénitentiaire
☐ centre d'hébergement collectif (foyer social, de travailleurs...) ☐ autre, préciser : ……

Sans domicile fixe : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

Contexte du diagnostic : ☐ recours spontané au système de soins ☐ enquête autour d'un cas ☐ dépistage
☐ autre, préciser : ……

**Date de mise en route du traitement :** ☐☐☐☐☐☐☐☐

Si refus de traitement, date du diagnostic : ☐☐☐☐☐☐☐☐

Si diagnostic post-mortem, date du décès : ☐☐☐☐☐☐☐☐

☐ Décès directement lié à la tuberculose ☐ Décès non directement lié à la tuberculose ☐ Lien entre décès et tuberculose inconnu

**Antécédents :**

Vaccination BCG chez les enfants <15 ans : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

Date de la vaccination (si plusieurs vaccinations, date de la 1re) : ☐☐☐☐☐☐☐☐

Si statut vaccinal douteux : présence d'une cicatrice vaccinale : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

Antécédents de tuberculose maladie traitée par antituberculeux : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Si oui, année du dernier traitement : ☐☐☐☐

**A compléter uniquement pour la tuberculose maladie :**

**Localisation(s) de la tuberculose** *(si plusieurs localisations, cocher toutes les cases correspondantes)* **:**

☐ pulmonaire ☐ neuroméningée ☐ génito-urinaire
☐ pleurale ☐ ganglionnaire extrathoracique ☐ miliaire (micronodules radiographiques diffus, dissémination hématogène)
☐ ganglionnaire intrathoracique ☐ ostéo-articulaire ☐ autre, préciser : ……

**Traitement immunosuppresseur :** ☐ oui ☐ non
Si oui, lequel (corticoïdes, anti-TNF...) : ……

**Bactériologie :**

Prélèvements respiratoires : *(expectoration, tubage gastrique, lavage broncho-alvéolaire, aspiration bronchique)*

Examen microscopique (BAAR) : ☐ positif ☐ négatif ☐ inconnu ☐ non fait
Culture : ☐ positive ☐ négative ☐ en cours ☐ non faite

Prélèvements d'autres origines :

Examen microscopique (BAAR) : ☐ positif ☐ négatif ☐ inconnu ☐ non fait
Culture : ☐ positive ☐ négative ☐ en cours ☐ non faite

Antibiogramme en début de traitement :

Résistance à l'Isoniazide : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu Résistance à la Rifampicine : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

***Une fiche sur l'issue du traitement vous sera envoyée par l'ARS et sera à remplir dans les 12 mois qui suivent le début du traitement ou le diagnostic pour tous les cas déclarés de tuberculose maladie.***

*Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)*
*Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire*

**Fiche de déclaration des issues de traitement antituberculeux (Tuberculose maladie uniquement)**

*Ce questionnaire est à compléter dans les 12 mois qui suivent le début du traitement ou le diagnostic, pour tous les cas déclarés de tuberculose.*

| **Médecin ou biologiste déclarant (tampon)** | **Médecin ou biologiste déclarant l'issue du traitement (tampon)** |
|---|---|
| Nom : | Nom : |
| Hôpital/service : | Hôpital/service : |
| Adresse : | Adresse : |
| Téléphone : | Téléphone : |
| Télécopie : | Télécopie : |
| | **Signature :** |

Maladie à déclaration obligatoire

**Tuberculose**

cerfa N° 13351*02

*La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire.*
**Critères de notification de la tuberculose maladie :**
Cas confirmé : maladie due à une mycobactérie du complexe tuberculosis prouvée par la culture.
Cas probable : (1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et (2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.

Initiale du nom : ☐ Prénom : .....

Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance : ☐☐☐☐☐☐☐☐

**Date de la notification :** ☐☐☐☐☐☐☐☐

Code postal du domicile du patient : ☐☐☐☐☐

---

**Date de mise en route du traitement :** ☐☐☐☐☐☐☐☐

Si refus de traitement, date du diagnostic : ☐☐☐☐☐☐☐☐

**Si vous n'aviez pas renseigné le résultat de la culture lors de la déclaration initiale, merci de le faire ci-dessous :**

Culture en début de traitement : ..... ☐ positive ☐ négative ☐ non faite

☐ 1 **Traitement achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement**

Date de fin de traitement : ☐☐☐☐☐☐☐☐

Traitement achevé : le patient est considéré comme guéri par le médecin et a pris au moins 80 % de la dose totale prescrite du traitement

Si culture positive en début de traitement, négativation de la culture en cours de traitement : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

**Traitement non achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement car (cocher la case correspondante 2, 3, ou 4) :**

☐ 2 Le patient est décédé pendant le traitement :
- ☐ décès directement lié à la tuberculose
- ☐ décès non directement lié à la tuberculose
- ☐ lien inconnu entre décès et tuberculose

☐ 3 Le traitement a été arrêté et non repris car :
- ☐ diagnostic de tuberculose non retenu
- ☐ autre raison, préciser : .....

☐ 4 Le patient est toujours en traitement à 12 mois car :
- ☐ traitement initialement prévu pour une durée supérieure à 12 mois
- ☐ traitement interrompu plus de deux mois
- ☐ traitement modifié car (cocher la ou les case(s) correspondante(s)) :
  - ☐ résistance initiale ou acquise au cours du traitement
  - ☐ effets secondaires ou intolérance au traitement
  - ☐ échec du traitement initial (réponse clinique insuffisante ou non-négativation des examens bactériologiques)

**L'issue du traitement n'est pas connue car (cocher la case correspondante : 5, 6, ou 7) :**

☐ 5 Le patient a été transféré (autre médecin, autre établissement ou structure de soins, ou autre pays)

**Dans ce cas, indiquer les coordonnées :**

- de la structure, éventuellement du pays, du transfert :

.....

.....

.....

- du médecin :

.....

.....

.....

☐ 6 Le patient a été perdu de vue pendant le traitement (et l'est toujours 12 mois après le début du traitement)

☐ 7 Sans information

*Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)*
*Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire*

## Annexe 2 : Algorithmes français d'interprétation du résultat de l'IDR à la tuberculine (4)

Une augmentation d'au moins 10 mm par rapport à un test antérieur est également un critère d'ITI (déclaration obligatoire chez les moins de 15 ans). L'algorithme du CSHPF est actuellement retenu e France [Bouvet 2003].

| Terrain | | Antécédent de BCG | Induration < 5 mm | Induration ≥ 5 mm | Induration ≥ 10 mm | Induration ≥ 15 mm | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Contact récent avec un malade contagieux | Adulte | | | | * ** | * ** | fonction du risque d'infection |
| | Enfant < 15 ans | BCG + | | | * ** | | |
| | | BCG - | | * ** | * ** | | fonction du risque d'infection |
| | Enfant < 5 ans | | * | | | | fonction du risque d'infection |
| enfant migrant < 15 ans | | | | | | *** | |
| Personne infectée par le VIH (enfant ou adulte) | | | | * | | | |
| Professionnels exposés | | | | | | | en cas de virage |

* Critères de diagnostic d'infection pour le CSHPF [Bouvet 2003]

** Critères de traitement pour le groupe d'experts de la SPLF [Cadranel 2004].

*** Critères de traitement pour le groupe CSHPF [Antoun 2005]

**Annexe 3 : Proposition de fiche récapitulative d'aide à la prise en charge des patients traités pour ITL.**

Après validation par le CLAT14, ce document sera joint au courrier adressé aux médecins généralistes dont les patients sont pris en charge pour le traitement chimio-prophylactique d'une ITL.

**Votre patient bénéficie d'un traitement (ttt) de l'infection tuberculeuse latente (ITL) suite à un contact avec une personne contagieuse :**

**Pourquoi traiter ?**

***Programme de Lutte contre la Tuberculose en France 2007-2009*** : diminuer l'incidence de la tuberculose maladie (TM) en traitant les ITL récentes (<2ans).

Chez l'adulte : **10 % de risques de développer une TM suite à une ITL**, en grande majorité dans les 2 ans qui suivent le contage (80 %)

Chez les **enfants** : risque **plus élevé** (jusqu'à 40 %) et **formes graves** plus fréquentes (TM méningées / disséminées)

**Quel traitement ?**

**ISONIAZIDE (INH) 5mg/kg/j (max 300mg/j) pendant 6 à 9 mois**

ou

**INH 5mg/kg/j (max 300mg/j) + RIFAMPICINE (RIF) 10mg/kg/j pendant 3 mois**

INH 10mg/kg/j + RIF 10mg/kg/j pendant 3 mois chez l'enfant < 24 mois

Chez la **femme enceinte**, si le ttt ne peut être reporté : INH 9 mois + supplémentation en vit B6 pendant la grossesse et pour le bébé après l'accouchement.

(recommandations : *Société Pneumologie de Langue Française 2004*, *Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France 2003*)

**Surveillance**

**1/** Clinique :
- absence de signes de TM
- absence d'effets indésirables du traitement
- **observance +++** (pour éviter la survenue de TM à BMR)

**2/** Biologique :
- **transaminases** avant ttt
- à J15 et J30 minimum
- + fréquent/arrêt du ttt si anomalies

**Pas de transaminases chez l'enfant** sauf si pathologie hépatique sous-jacente ou signes cliniques

Elaboration Mars 2013 - Fanny APPIA - CLAT14.

## Effets indésirables (EI) :

### INH

- anomalies hépatiques : cf ci-dessous

- **neuropathie périphérique** : prévention (si FDR) et ttt par vitB6

- **troubles psychiatriques** (FDR : ATCD psy perso/fam) : arrêt du ttt et avis spécialisé

### RIF

- réactions immuno-allergiques (rares mais graves) : IRA, choc, cytopénie → arrêt du ttt, PEC spécialisée (+/- réanimation)

- **interactions médicamenteuses** /cytP450 : adaptation posologique, surveillance, contraception non hormonale

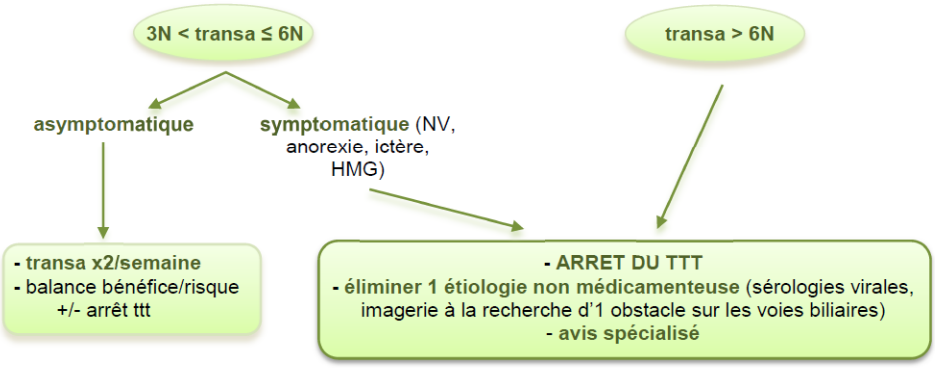
- anomalies hépatiques : cf ci-dessous

- **troubles digestifs** : ttt symptomatique (antiémétiques, antispasmodiques,…) ou prise du ttt le soir au coucher

- **prurit** : 1) antihistaminiques, surveillance
  2) si éruption cutanée : arrêt du ttt
  +/- ttt spécifique

### HEPATOTOXICITE :

- **rechercher des FDR avant mise sous ttt :**
- **transaminases de référence**
- **transaminases à J15 et J30**




**! Le ttt d'une ITL ne dispense pas du suivi radiologique (à M3 et M18) et ne protège pas contre une réinfection ultérieure !**

Elaboration Mars 2013 - Fanny APPIA - CLAT14.

## TITRE DU MÉMOIRE :

Rôle du médecin généraliste dans la prise en charge des infections tuberculeuses latentes : du diagnostic de l'infection aux effets indésirables du traitement.

## RÉSUMÉ :

La lutte contre la tuberculose est un objectif de santé publique à l'échelle mondiale. En France, pays à faible incidence de la maladie, elle est coordonnée dans chaque département par les Centres de Lutte Anti-Tuberculeuse (CLAT) et un des axes principaux concerne le dépistage et le traitement des infections tuberculeuses latentes.

Le traitement d'une infection tuberculeuse latente fait l'objet de recommandation. En France, deux schémas thérapeutiques sont possibles : isoniazide seul ou en association avec la rifampicine (la durée du traitement est alors diminuée). Les effets indésirables de l'isoniazide sont dominés par son hépatotoxicité et la survenue de neuropathies périphériques. La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique responsable de nombreuses interactions médicamenteuses.

Le CLAT travaille en partenariat avec le médecin généraliste qui intervient à différentes étapes de la lutte anti-tuberculeuse : du diagnostic de la maladie au suivi des personnes exposées à un malade contagieux et qui ont développé une infection tuberculeuse latente.

Ce travail a permis d'élaborer une fiche récapitulative d'aide à la prise en charge des patients, orientée vers la conduite à tenir en cas d'effets indésirables du traitement. Elle sera transmise par le CLAT du Calvados aux médecins généralistes afin de renforcer le travail en réseau autour de ces patients.

## MOTS-CLÉS :

Médecine générale, infection tuberculeuse latente, effets indésirables des médicaments.