



**MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA FAMILLE
ET DES PERSONNES HANDICAPÉES**

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

**AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE
SECTION MALADIES TRANSMISSIBLES
Relatif au traitement de la Tuberculose-infection**

(séance du 14 mars 2003)

Considérant :

- que la suppression de la revaccination par le vaccin BCG permet une meilleure interprétation de l'intradermoréaction (IDR) à visée diagnostique de la tuberculose-infection chez l'adulte,
- que l'incidence de la tuberculose en France, après une baisse régulière depuis plus de trente ans, stagne autour de 10.8/100 000 depuis 1997, et ce malgré une prise en charge globalement satisfaisante des tuberculoses-maladie dans l'ensemble de la population et des tuberculoses-infection chez l'enfant,
- qu'une part non négligeable des tuberculoses-maladie actuellement diagnostiquées sont des réactivations de tuberculoses-infection,
- que 10% au total des tuberculoses-infection de l'adulte évolueront à terme vers une tuberculose-maladie, avec un risque plus fort dans les 2 années qui suivent la primo infection et une augmentation de ce risque chez la personne âgée,
- que la tuberculose-infection se caractérise, en l'absence de signes cliniques et radiologiques évocateurs de tuberculose-maladie, par une réaction cutanée significativement positive à l'IDR à la tuberculine (cf.annexe 1),

Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France recommande le traitement de la tuberculose-infection dans les indications suivantes :

- tuberculose-infection de l'enfant de moins de 15 ans, qu'elle soit récente ou non,
- tuberculose-infection de l'adulte immunodéprimé, ou devant recevoir un traitement immunosuppresseur,
- tuberculose-infection récente de l'adulte (estimée à moins de 2 ans), lors du dépistage autour d'un cas dans la population générale ou de la surveillance des membres des professions exposées (énumérées aux articles R215-1 et R215-2 du Code de la santé publique),
- tuberculose-infection séquellaire latente : malades porteurs de séquelles radiologiques de tuberculose sans signes locaux ou généraux évoquant une tuberculose-maladie évolutive, n'ayant jamais reçu d'association d'antituberculeux bactéricides, et susceptibles d'être atteints par une baisse des défenses immunitaires.

ANNEXE 1

(consensus du Groupe de travail "Tuberculose" du CSHPF)

Tableau 1

AIDE À L'INTERPRÉTATION DE L'I.D.R. uniquement pour la DECISION THERAPEUTIQUE (il s'agit du traitement de la tuberculose-infection après avoir éliminé une tuberculose-maladie)			
Chez l'enfant de moins de 15 ans			
Dans le cadre d'une enquête autour d'un cas			
Induration IDR	BCG < 10 ans	BCG > ou = 10 ans	Absence de BCG
< 5 mm	IDR négative		
	Pas de traitement		
Entre 5 et 9 mm	IDR positive		
	<i>En faveur d'une réaction due au BCG</i>	<i>En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose-infection</i>	<i>En faveur d'une tuberculose-infection</i>
	Pas de traitement	Avis spécialisé	Traitement
Entre 10 et 14 mm	IDR positive		
	<i>En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose-infection</i>	<i>En faveur d'une tuberculose-infection</i>	
	Avis spécialisé	Traitement	
> ou = 15 mm	IDR positive		
	<i>En faveur d'une tuberculose-infection récente</i>		
	Traitement		

Tableau 2

AIDE À L'INTERPRÉTATION DE L'I.D.R. uniquement pour la DECISION THERAPEUTIQUE (il s'agit du traitement de la tuberculose-infection après avoir éliminé une tuberculose-maladie)		
Chez une personne de 15 ans ou plus		
Induration IDR	Dans le cadre d'une enquête autour d'un cas	Profession exposée (embauche et surveillance)
< 5 mm	IDR négative	
	<i>Tuberculose-infection ancienne ou récente peu probable</i>	
	Pas de traitement	
	Surveillance à 3 mois	Surveillance fonction du risque du secteur professionnel *
Entre 5 et 9 mm	IDR positive	
	<i>Réaction due au BCG ou tuberculose-infection mais non en faveur d'une infection récente</i>	
	Pas de traitement	
	Surveillance à 3 mois	Surveillance fonction du risque du secteur professionnel *
Entre 10 et 14 mm	IDR positive	
	<i>Tuberculose-infection probable</i>	
	<i>Le contexte aide à définir l'ancienneté</i>	
	Si contexte en faveur d'une infection récente, Traitement	
	Sinon	
Surveillance à 3 mois	Surveillance fonction du risque du secteur professionnel *	
> ou = 15 mm	IDR positive	
	<i>Tuberculose-infection probablement récente</i>	
	Traitement	
Pour les sujets immunodéprimés, pour lesquels l'IDR peut être faussement négative, la décision est prise en fonction du type, du degré et de la durée de l'immunodépression.		
Traitement : il s'agit du traitement d'une tuberculose-infection après avoir éliminé une tuberculose-maladie		
De manière générale chez l'adulte, la primo vaccination par le BCG est suffisamment ancienne pour ne pas interférer dans l'interprétation de l'IDR.		
Dans les circonstances ci-dessus, plus l'I.D.R. est positive, plus elle est en faveur d'une infection récente et doit inciter au traitement.		
* avis du CSHPF du 15 novembre 2002		

ANNEXE 2

Schémas thérapeutiques de la tuberculose-infection 14 mars 2003

(consensus du groupe de travail "tuberculose" du CSHPF)

Les 3 schémas thérapeutiques proposés (*les données de la littérature ne permettent pas de recommander de façon définitive l'un ou l'autre de ces 3 schémas*) pour l'adulte sont :

- 1-Isoniazide en monothérapie, 4 à 5 mg/kg/j pendant 9 mois,
- 2-Rifampicine 10 mg/kg/j et Isoniazide 4 à 5 mg/kg/j pendant 3 mois,
- 3-Rifampicine 10 mg/kg/j et Pyrazinamide 20 mg/kg/j pendant 2 mois.

Cas particuliers:

1) Dans les exceptionnels cas où l'on a lors de l'initiation de ce traitement l'antibiogramme de la souche du contaminateur supposé, on pourra être conduit à proposer d'autres schémas thérapeutiques :

-en cas de résistance isolée à l'Isoniazide : Rifampicine et Pyrazinamide durant 2 mois ou Rifampicine et Ethambutol durant 3 mois.

-en cas de résistance associée à Isoniazide et Rifampicine : l'appel au spécialiste est indispensable, qui pourra dans certains cas proposer : Fluoroquinolone active sur les mycobactéries et Ethambutol ou Pyrazinamide ou d'autres schémas thérapeutiques à la demande après avoir pesé le rapport bénéfice/risque de chacun des choix possibles.

2) Si une monothérapie par isoniazide est choisie, le traitement pourra atteindre 12 mois chez tous les sujets immunodéprimés. Une durée de 6 mois est insuffisante sur ce terrain. En effet, ce schéma thérapeutique ne permet pas d'atteindre les bacilles intracellulaires et le risque de développement retardé de la maladie est important.

3) Le schéma thérapeutique de 3 mois associant Rifampicine et Isoniazide est proposé chez les sujets ayant positivement les réactions cutanées à la tuberculine. Ce traitement est en effet actif partiellement sur les bacilles intracellulaires et permettrait parfois une stérilisation des lésions.

4) Le schéma thérapeutique de 2 mois Rifampicine et Pyrazinamide qui s'était montré très efficace sur les modèles animaux, n'a pas d'efficacité supérieure aux autres schémas thérapeutiques dans les essais conduits chez l'homme et s'accompagne d'une toxicité supérieure. Son utilisation devra conduire à une

surveillance hépatique régulière. Ce traitement n'est pas recommandé en première intention.

5) Chez les malades avec des séquelles de tuberculose et chez qui une baisse des défenses immunitaires est attendue, le choix du schéma thérapeutique n'est pas standardisé : avant une greffe d'organe on choisira plutôt un traitement antituberculeux standard, alors que pour une baisse très provisoire des défenses on pourra se contenter d'un traitement par l'Isoniazide.

6) En raison de fréquentes interactions entre la Rifampicine et certains médicaments (antirétroviraux, ciclosporine, corticoïdes...), son utilisation devra être envisagée au cas par cas et nécessitera l'avis d'un spécialiste.

7) Pour les schémas thérapeutiques contenant Rifampicine et Isoniazide, on privilégiera les formes associées.

La surveillance du traitement sera conduite comme pour tout traitement antituberculeux.

ANNEXE 3

Références bibliographiques

- ◆ American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161: S221-S247.
- ◆ ATS&CDC&IDSA. Control of tuberculosis in the United States. Joint Statement of the American Thoracic Society, the Centers for Disease Control, and the Infectious Disease Society of America. *Respir Care* 1993 ; 38 : 929-39.
- ◆ Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Ruben F, Snider DE Jr, Thornton G. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ;149 :1359-74.
- ◆ Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R, Raviglione MC. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J.* 2002 ; 19 : 765-75.
- ◆ BTS. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 1994. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1994 ; 49 :1193-200.
- ◆ Conférence de consensus. La tuberculose en France : comment arrêter l'épidémie ?. *Med Mal infect.* 1995 ; 25 :448-53.
- ◆ Enarson DA, Ait-Khaled N. Principes et organisation de la lutte antituberculeuse *Rev Prat.* 1996 ;46 :1368-73.
- ◆ Enarson DA, Grosset J, Mwinga A, Hershfield ES, O'Brien R, Cole S, Reichman L. The challenge of tuberculosis: statements on global control and prevention. *Lancet.* 1995 ; 346 :809-19.
- ◆ Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. *JAMA.* 2000; 283:1445-1450.
- ◆ Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET). Tuberculosis elimination revisited: obstacles, opportunities, and a renewed commitment. *MMWR Recomm Rep.* 1999 13; 48 (RR-9) :1-13.
- ◆ Groupes de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (1995-1996). Tuberculose : Traitement et prévention. *Bull.Epidémiol.Hebd.* 1997. Numéro spécial janvier.
- ◆ Hong Kong Chest Service, Tuberculosis Research Centre, Madras, British Medical Research Council. A double blind placebo controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1992, 145.36-41.
- ◆ KK Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampin and pyrazinamide for the prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet.* 1998;351: 786-792.
- ◆ Lecoœur HF, Truffot-Pernot C, Grosset JH. Experimental short-course preventive therapy of tuberculosis with rifampin and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis.* 1989 ;140:1189-93.
- ◆ Comstock, G. W. 1999. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 3: 847-850

- ◆ Les cas de tuberculose déclarés en France en 2000: InVS, Bull.Epidemiol.Hebd. N°16-17/2002.
- ◆ Reichler MR, Reves R, Bur S, Ford J, Thompson V, Mangura B, Onorato IM, Valway SE. Treatment of latent tuberculosis infection in contacts of new tuberculosis cases in the United States. *South Med J.* 2002; 95 : 414- 20.
- ◆ Rizdon R, Meador J, Maxwell R, Higgins K, Weismuller P, Onorato IM. Asymptomatic hepatitis in persons who received alternative preventative therapy with pyrazinamide and ofloxacin. *Clin Infect Dis* 1997; 24 :1265-7.
- ◆ Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics.* 2002 ;109: 765-71.
- ◆ US Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations—United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50:733-735.

CET AVIS NE PEUT ETRE DIFFUSE QUE DANS SON INTEGRALITE SANS SUPPRESSION NI AJOUT