



République du Rwanda  
Ministère de la Santé



# LE TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA TUBERCULOSE

Edition | 2022

[www.moh.gov.rw](http://www.moh.gov.rw) | [www.rbc.gov.rw](http://www.rbc.gov.rw)

**Tuberculosis and others respiratory communicable diseases division**



République du Rwanda  
Ministère de la Santé



# LE TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA TUBERCULOSE (TB)

Edition | 2022

Tuberculosis and others respiratory communicable diseases division



## TABLE DES MATIERES

Table des matières.....	3
Remerciements.....	9
AbrÉviations et acronymes.....	10
DÉfinitions.....	12
Resume.....	16
1. INTRODUCTION.....	19
2. PATHOGENÈSE ET POPULATION À RISQUE.....	22
3. PERSONNESELIGIBLES POUR LE TRAITEMENT PRÉVENTIF CONTRE LA TB.....	27
3.1 Personnes vivant avec le VIH.....	27
3.1.1 Adultes et adolescents vivant avec le VIH.....	27
3.1.2 Enfants et nourrissons vivant avec le VIH.....	28
3.1.3 Femmes enceintes et allaitantes vivant avec le VIH .....	29
3.2 Contacts familiaux de personnes atteintes de tuberculose .....	30
3.3 Autres groupes à risque.....	32
4. EXCLURE LA TB ACTIVE.....	35
5. ALGORITHMES DE TRAITEMENT PREVENTIF DE LA TUBERCULOSE (TPT).....	36
5.1 Chez les personnes vivant avec le VIH.....	36
5.2 Contacts familiaux des personnes atteintes de TB .....	37
6. TEST DE DÉPISTAGE DE L'INFECTION LATENTE À LA TUBERCULOSE.....	37
Différences entre le test IGRA et le test IDR/MANTOUX .....	39
Tableau 2 Différences entre le test IGRA et L'IDR .....	39

Recommandations pour les tests : . . . . .	40
7. RECOMMANDATIONS SUR LE TRAITEMENT TPT.....	41
Doses recommandées de médicaments TPT.....	45
8. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	48
8.1 Interactions avec les antirétroviraux.....	53
8.1.1 Antirétroviraux qui ne peuvent pas être utilisés avec le 3HP .....	53
8.1.2 Interactions avec les médicaments antipaludiques.....	54
9. SURVEILLANCE CLINIQUE.....	57
9.1 Évaluation de base.....	57
9.2 Surveillance de routine pour les adultes et les enfants.....	58
9.3 Calendrier des visites.....	60
9.4 Effets secondaires/réactions indésirables aux médicaments associés au TPT.....	61
9.5 Prise en charge des effets secondaires dus aux médicaments du TPT chez les adultes et les enfants .....	68
10.PRESTATION DE SERVICES DIFFÉRENCIÉS EN MATIÈRE DE VIH....	71
11.ÉTHIQUE ET TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA TUBERCULOSE.....	72
12.REFERENCES.....	73



## Tableaux

Tableau 1: Différences entre la Tuberculose et l'Infection Tuberculose Latente .....	23
Tableau 2 Différences entre le test IGRA et L>IDR .....	39
Tableau 3: Test recommandé selon la population à risque.....	40
Tableau 4:Options pour le traitement TPT au Rwanda ... ..	44
Tableau 5: Dosages pour les thérapies TPT .....	45
Tableau 6: Dosages de l'isoniazide par comprimés.....	46
Tableau 7: Dosages de l'isoniazide et rifapentine par comprimés .....	47
Tableau 8: Interactions médicamenteuses possibles avec la rifapentine et l'INH.....	51
Tableau 9: Calendrier des visites.....	60
Tableau 10: Symptômes associés avec l'hépatotoxicité.....	62
Tableau 11: Prise en charge de l'hepatotoxicité selon les valeurs de l'AST et de l'ALT.....	62
Tableau 12: Symptômes des réactions de type grippal ou d'hypersensibilité.....	64
Tableau 13: Prise en charge de la neuropathie et arthralgies.....	65
Tableau 14: Taux comparatifs des effets indésirables pour différents traitements de TPT. ....	66
Tableau 15: Prise en charge suggérée de certaines réactions aux médicaments .....	68

## Figures

Figure 1: Aperçu de la transmission de la tuberculose .....	22
Figure 2: Taux d'incidence annuelle de la tuberculose chez les contacts .....	26
Figure 3 : Démarche à suivre chez les personnes vivant avec le VIH .....	36
Figure 4: Démarche à suivre pour les contacts familiaux de personnes .....	37



## PRÉFACE

Environ un quart de la population mondiale est touchée par la tuberculose latente, et 5-10% de ceux-ci développeront une tuberculose active au courant de leur vie. Le traitement préventif de la tuberculose (TPT) permet d'éviter la progression depuis une infection latente à la tuberculose active, et protège l'individu ainsi que la communauté de la tuberculose. Le Rwanda compte environ 6000 cas de tuberculose annuellement, malgré le fait qu'il fait partie des pays à basse incidence de tuberculose. Une des priorités importantes du ministère de la Santé, dans le cadre de la stratégie globale pour mettre fin à la tuberculose, est donc d'identifier les personnes souffrant d'une infection de tuberculose latente, et de leur offrir un traitement préventif.

La tuberculose latente survient lorsqu'une personne est infectée par la mycobactérie tuberculeuse, mais ne développe pas la maladie et est asymptomatique. La progression vers une tuberculose active dépend de plusieurs facteurs, notamment, un état immunitaire affaibli. Dans le cadre de la stratégie « END-TB » de l'organisation mondiale de la Santé (OMS), les personnes à haut risque de développer une tuberculose doivent être prioritaires pour un traitement de la tuberculose latente. Les personnes atteintes du VIH, les contacts étroits des personnes ayant une tuberculose, et les personnes souffrant d'un état immunitaire affaibli (par exemple, traitement anti-TNF) sont identifiés comme personnes à risque élevé et pourront bénéficier d'un traitement de la tuberculose latente.

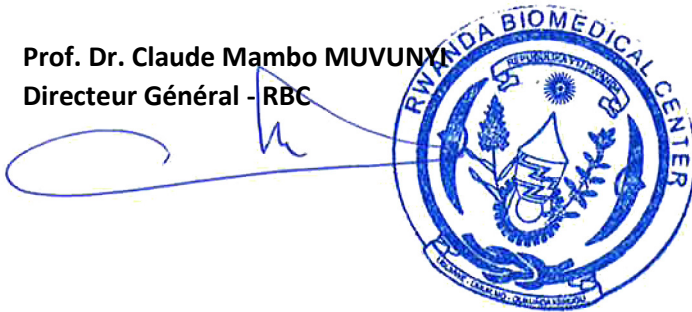
La réunion de haut niveau des Nations Unies (UNHLM) sur la tuberculose qui a eu lieu en octobre 2018 a eu pour résultat une promesse d'accélérer les efforts globaux afin de venir à bout de la tuberculose, en particulier en augmentant le nombre de personnes qui pourront bénéficier des traitements contre la tuberculose latente. Des cibles par pays ont été établies lors de cette réunion.



Ce guide technique pour le TPT, édition 2022, a été élaboré à base des lignes directrices consolidées de l'OMS sur le traitement préventif de la tuberculose version 2022. Ce protocole de prise en charge de la tuberculose latente, servira à améliorer les compétences des personnels dans le secteur de santé ainsi que la qualité des services de soins médicaux offerts dans le pays.

Le ministère de la Santé remercie les individus et institutions (Hôpitaux de district, OMS, CDC, Université de Maryland Rwanda) qui ont permis et soutenu l'élaboration de ce document.

**Prof. Dr. Claude Mambo MUVUNYA**  
**Directeur Général - RBC**



## REMERCIEMENTS

Le Centre Biomédical du Rwanda tient à remercier toutes les organisations et individus qui ont contribué au développement et à la révision de ces lignes directrices pour le traitement préventif de la tuberculose 2022.

Une mention spéciale est réservée à l'OMS-Rwanda, pour leur soutien financier et technique, ayant permis d'engager un consultant pour l'élaboration de ce document. Nous remercions aussi le Dr. Regina Osih, pour son assiduité dans l'élaboration de ce document.

Ces lignes directrices n'auront pas pu être finalisées sans le soutien de tous les parties prenantes à la lutte contre la tuberculose au Rwanda. Nous tenons à remercier spécialement :

- Le gouvernement des Etats-Unis, en particulier « Centers for Disease Control and Prevention » (CDC) Rwanda
- La faculté de Médecine de l'université du Maryland et son institut de virologie humaine (UMB-Rwanda), pour leur soutien technique
- Les organisations non-gouvernementales locales et internationales qui s'engagent dans la lutte contre le VIH et la Tuberculose au Rwanda
- L'ensemble des collaborateurs du MOH-RBC, spécialement de la division TB et VIH
- Les experts en tuberculose (membres des groupes techniques, cliniciens, chercheurs) qui ont participé à la révision de ce guide

Nous remercions chaleureusement tous ceux qui ont participé, de loin ou de près, à l'élaboration de ces directives.

**Dr Patrick MIGAMBI**  
**TB&ORD Division Manager**



## ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

1HP	Un mois de rifapentine hebdomadaire plus isoniazide
3HP	Trois mois de rifapentine hebdomadaire plus isoniazide
3HR	Trois mois de rifampicine hebdomadaire plus isoniazide
4R	Quatre mois de monothérapie quotidienne à la rifampicine
6H	Six mois de monothérapie quotidienne à l'isoniazide
9H	Neuf mois de monothérapie quotidienne à l'isoniazide
ACF	Recherche active de cas de tuberculose
EI	Effet indésirable
ALT	Alanine aminotransférase
ARV	Médicaments antirétroviraux
AST	Aspartate aminotransférase
AZT	Zidovudine
BCG	Bacille Calmette-Guérin (vaccin)
CDF	Combinaison de doses fixes
CLHIV	Enfants vivant avec le VIH
DSD	Prestation de services différenciés en matière de VIH
ECR	Essai contrôlé randomisé
ELISA	Méthode immunoenzymatique
FTC	Emtricitabine
GDG	Groupes de développement des lignes directrices
ICF	Intensification de la recherche de cas de tuberculose
IFN-g	Interféron-gamma
INSTI	Inhibiteurs de transfert de brins d'intégrase
IP	Inhibiteurs de protéase
LF-LAM	Dosage lipoarabinomannane urinaire en flux latéral
LFT	Test de fonction hépatique
IM/DDI	Interaction médicamenteuse
ITL	Infection tuberculeuse latente
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCP-10	Protéine du filtrat de culture de 10
PMTPT	Gestion programmatique du traitement préventif de la

	tuberculose
PPD	Dérivé de protéine purifiée
PTME	Prévention de la transmission mère-enfant (du VIH)
PVVIH	Personnes vivant avec le VIH
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
TAR	Thérapie antirétrovirale
TB	Tuberculose
TB-MR	Tuberculose multirésistante
TDF	Fumarate de ténofovir-disoproxil
TDF-DP	Ténofovirdiphosphate
TDIG/IGRA	Test de détection de l'interféron-gamma
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TPI	Traitement préventif à l'isoniazide
TPT	Traitement préventif de la tuberculose
ITST /IDR	Intradermoréaction à la tuberculine (Mantoux)
UNHLM	Réunion de haut niveau des Nations unies sur la tuberculose (2018)
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

## DÉFINITIONS

*Remarque :* Sauf indication contraire, les définitions ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans le présent manuel. Elles peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

**Recherche active de cas (ACF) :** est synonyme de dépistage systématique de la tuberculose, bien qu'il implique normalement un dépistage mis en œuvre en dehors des établissements de santé.

**Adolescent :** est une personne âgée de 10 à 19 ans.

**Adulte :** personne âgée de plus de 19 ans.

**Tuberculose bactériologiquement confirmée :** la tuberculose est diagnostiquée dans un échantillon biologique par microscopie à frottis, par culture ou par un test moléculaire approuvé par l'OMS, tel que Xpert MTB/RIF®.

**Enfant :** est une personne de moins de 10 ans.

**Contact :** toute personne qui a été exposée à une personne atteinte de tuberculose.

**Recherche de contacts :** processus systématique permettant d'identifier les personnes atteintes de tuberculose et d'infection tuberculeuse non diagnostiquées auparavant parmi les contacts d'un patient tuberculeux (cas index) et/ou dans d'autres milieux où la transmission pourrait se produire. La recherche des contacts consiste à identifier, à évaluer cliniquement et/ou à tester et à fournir un traitement antituberculeux approprié (pour les personnes dont la tuberculose est confirmée) ou un traitement préventif contre la tuberculose (pour celles qui ne sont pas atteintes de tuberculose).

**Contact proche :** personne qui ne fait pas partie du ménage, mais qui a partagé un espace clos, comme une réunion sociale, un lieu de travail ou un établissement, pendant des périodes prolongées de la journée avec le patient avec TB (cas index) au cours des trois mois précédant le début de l'épisode de traitement actuel de la tuberculose.

**Modèles de prestation de services différenciés en matière de VIH (DSD) :** il s'agit d'une approche centrée sur la personne qui vise à simplifier la prestation de services pour le VIH dans toute la cascade, de manière à mieux répondre aux besoins des PVVIH et à réduire les charges inutiles pour le système de santé.

**Milieu à forte transmission de la tuberculose :** milieu où la fréquence des cas de tuberculose non détectés ou non diagnostiqués est élevée ou bien où des patients tuberculeux infectieux sont présents et où le risque de transmission de la tuberculose est élevé. Les patients tuberculeux sont plus infectieux lorsqu'ils ne sont pas traités ou sont traités de manière inadéquate. La transmission sera accrue par les procédures génératrices d'aérosols et par la présence d'individus sensibles.

**Contact au sein du foyer :** personne qui a partagé le même espace de vie fermé que le patient de référence pendant une ou plusieurs nuits ou des périodes diurnes fréquentes ou prolongées au cours des trois mois précédant le début du traitement en cours.

Patient de référence (cas de référence) de la tuberculose: est la personne initialement identifiée de tout âge avec une tuberculose nouvelle ou récurrente dans un ménage spécifique ou dans d'autres environnements comparables dans lesquels d'autres personnes peuvent avoir été exposées. Un patient de référence est une personne sur laquelle se concentre une enquête de contact, mais qui n'en est pas nécessairement la source.

**Nourrisson :** est un enfant de moins d'un an (12 mois).

**Infection tuberculeuse latente (LTBI) :** état de réponse immunitaire persistante à la stimulation par les antigènes de *M. tuberculosis* sans preuve de maladie tuberculeuse cliniquement manifeste. Il n'existe pas de test de référence pour l'identification directe de l'infection par *M. tuberculosis* chez l'homme. La plupart des personnes infectées ne présentent aucun signe ou symptôme de tuberculose, mais sont exposées au risque de maladie tuberculeuse. Étant donné que la principale différence avec la tuberculose active est l'absence de maladie et que l'infection ne peut pas toujours être considérée

comme latente, la ITL est parfois appelée simplement « infection tuberculeuse ».

**Les consommateurs de drogues** : ce sont ceux qui font un usage nocif ou dangereux de substances psychoactives, ce qui peut avoir un impact négatif sur la santé, la vie sociale, les ressources et la situation juridique de l'utilisateur.

**Gestion programmatique du traitement préventif de la tuberculose (PMTPT)** : comprend toutes les activités coordonnées par les prestataires de soins de santé publics et privés et la communauté visant à étendre le traitement préventif de la tuberculose aux personnes qui en ont besoin.

**Groupe à risque** : tout groupe de personnes dans lequel la prévalence ou l'incidence de la tuberculose est sensiblement plus élevée que dans la population générale.

**Dépistage systématique de la tuberculose** : identification systématique des personnes présumées d'avoir la tuberculose, dans un groupe cible prédéterminé, au moyen de tests, d'exams ou d'autres procédures pouvant être appliqués rapidement. Parmi les personnes trouvées avec signes de présomption de la tuberculose, le diagnostic doit être établi par un ou plusieurs tests de diagnostic et des évaluations cliniques supplémentaires, qui, ensemble, ont une grande précision.

**Traitement préventif de la tuberculose (TPT)** : Traitement proposé aux personnes considérées comme ayant un risque élevé de développer la tuberculose afin de réduire ce risque. Également appelé traitement de l'infection tuberculeuse ou traitement de la ITL.

**Tuberculose (TB) :** est la maladie qui se manifeste chez une personne infectée par *M. tuberculosis*. Elle se caractérise par des signes ou des symptômes de la maladie tuberculeuse, ou les deux, et se distingue de l'infection tuberculeuse, qui se produit sans signes ou symptômes de tuberculose. Dans le présent document, elle est communément appelée tuberculose « active » ou la « maladie » tuberculose pour la distinguer de la ITL ou de l'infection tuberculeuse.

**Insuffisance pondérale :** chez les adultes, il s'agit généralement d'un indice de masse corporelle < 18,5 et chez les enfants < 10 ans d'un poids pour l'âge < notes -2 z.



## RESUME

L'infection tuberculeuse latente résulte lorsqu'une personne est infectée par la tuberculose mais que le système immunitaire arrive à contrôler l'infection. On estime que cette forme latente de tuberculose affecte plus de 2 milliards de personnes au monde. Le traitement de la tuberculose latente aurait donc un impact significatif sur l'évolution de l'épidémie de tuberculose, en réduisant le nombre de personnes qui seront à risque de développer une tuberculose active, et la transmettre à d'autres. La réunion de haut niveau des Nations Unies sur la tuberculose en 2018 (UNHLM 2018) a permis de renouveler l'engagement global en vue de réunir les efforts de prévention de la tuberculose, avec un objectif de 30 million de personnes infectées par la tuberculose traitée savant 2023 (4 millions d'enfants < 5 ans, 20 millions de personnes contact, et 6 millions de personnes vivant avec le VIH<sup>i</sup>

Le Rwanda a une incidence de tuberculose de 57cas/100,000 population<sup>2</sup>, ce qui est nettement plus bas que les pays avoisinants. Le nombre total de cas de tuberculose signalé en 2019 était de 5766. Par contre, le Rwanda a une prévalence du VIH de 3% en moyenne. La population vivant avec le VIH (PVVIH) est estimée à 229,2456<sup>3,4</sup> en 2018 et de ceux-ci, 190,447 étaient sous traitement antirétroviral. Le Rwanda a déjà un programme de traitement préventif de la tuberculose pour les enfants de moins de 5ans vivant dans le foyer ou sévit un cas de tuberculose confirmé, ainsi que pour les PVVIH. En 2018, il est estimé que 61% des contacts de moins de 5 ans ont reçu un traitement préventif. L'objectif établi pour le Rwanda lors de la UNHLM<sup>5</sup> de 2018, à atteindre d'ici 2022, était de 86 560 personnes, comprenant 11,610 enfants de moins de 5 ans, 14,352 adultes vivant dans un foyer ou sévit un cas de tuberculose, et 59,593 PVVIH.

Il est donc impératif que le Rwanda continue à progresser afin d'atteindre et dépasser les objectifs visés pour mettre fin à l'épidémie de tuberculose. Ces lignes directrices permettront de continuer à avancer dans ce sens. Au vu du paradoxe de l'épidémie de tuberculose au Rwanda (taux de tuberculose bas mais associé à une prévalence de VIH élevée), et avec les moyens disponible pour traiter l'infection tuberculeuse latente, ces lignes directrices recommandent ce qui suit :

### **Phase 1 :**

- Prise en charge de toutes les PVVIH de tout âge et sans test préalable d'infection
- Prise en charge des enfants de moins de 5 ans contacts TB dans le foyer/ménage
- Prise en charge de tous les contacts de plus de 5 ans lorsque leur test d'infection est positif ou leur IMC/BMI est  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$
- Recherche opérationnelle afin de déterminer l'utilité du test d'infection (Mantoux ou IGRA) dans le cadre épidémiologique et géographique du Rwanda

### **Phase 2 :**

- Prise en charge de toutes les personnes vivant avec le VIH, de tout âge et sans test d'infection préalable
- Prise en charge des contacts au sein du foyer de personnes atteints de tuberculose, selon les résultats de la recherche opérationnelle effectuée dans la phase 1.

Le test d'infection tuberculeuse est généralement effectué par le test Mantoux, qui est disponible dans les centres de soins primaires. Si au fil du temps les tests de détection de l'interféron Gamma (TDIG) deviennent disponibles dans le pays, ce test sera préféré au vu de sa capacité de détecter la tuberculose latente dans les cas où la personne aurait reçu un vaccin BCG.

Après une revue de la littérature médicale, les régimes suivants sont recommandés pour le traitement de l'infection de tuberculose latente au Rwanda :

- Isoniazide pour 6 mois, aussi en combinaison avec le Cotrimoxazole et la vitamine B6 pour les PVVIH
- Rifapentine et Isoniazide en combinaison pour 3 mois
- Rifampicine et isoniazide en combinaison soluble pour les enfants en dessous de 2 ans ou ceux qui ne peuvent pas avaler des comprimés. Cette combinaison existe déjà dans le pays pour la deuxième phase du traitement antituberculeux.

Ces lignes directives permettront au Rwanda d'enrôler les PVVIH et les contacts des patients avec tuberculose et le mettre au traitement préventif de la tuberculose, afin de continuer le progrès vers l'élimination de la tuberculose dans le pays.

## 1. INTRODUCTION

La tuberculose latente est un facteur important de l'épidémie de tuberculose, qui a touché 10 millions de personnes et entraîné la mort de 1,4 million de personnes dans le monde en 2019<sup>6</sup>. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fixé des objectifs ambitieux pour réduire l'incidence de la tuberculose et la mortalité due à cette maladie au cours des 10 à 20 prochaines années, et ce, dans le but d'éliminer la tuberculose d'ici 2035. Toutefois, l'élimination de la tuberculose ne peut être envisagée sans prendre en compte la tuberculose latente (ITL), son diagnostic et son traitement. Les personnes atteintes d'une infection tuberculeuse latente ne savent pas qu'elles sont infectées, ne manifestent aucun symptôme et, tant que leur maladie reste latente, ne contribuent pas à la transmission continue de la tuberculose.

L'infection latente peut évoluer vers une tuberculose active, et il est plus probable qu'elle le fasse chez les personnes présentant certains facteurs de risque tels qu'une immunité réduite. En tant que tel, l'un des indicateurs prioritaires mondiaux pour suivre les progrès vers les objectifs de l'initiative pour mettre fin à la tuberculose « End TB » est que  $\geq 90$  % des personnes vivant avec le VIH et des enfants qui sont des contacts de cas de tuberculose soient mis sous traitement préventif contre la tuberculose<sup>7</sup>. À l'heure actuelle, la plupart des pays fortement touchés suivent une double approche, utilisant le vaccin Bacille Calmette-Guérin (BCG) pour tous les enfants à la naissance (pour prévenir une tuberculose sévère et réduire le risque de transmission)<sup>8</sup> et le traitement des groupes à haut risque de progression vers la maladie active (contacts familiaux âgés de moins de cinq ans et personnes séropositives de tout âge) avec une thérapie préventive quotidienne à l'isoniazide (TPI) de 6 à 36 mois<sup>9</sup>. Toutefois, en 2018, seuls 27 % environ des contacts admissibles âgés de moins de cinq ans et 49 % environ des personnes séropositives nouvellement inscrites dans un établissement de soins ont commencé à suivre un traitement préventif contre la tuberculose.

Les lignes directrices consolidées de l'OMS de 2018<sup>10</sup> recommandent au moins six mois d'isoniazide (INH ou H) quotidien pour les enfants séropositifs (pour les enfants séropositifs âgés de moins de 12 mois,

uniquement en cas de contact avec un cas de tuberculose; pour les enfants séropositifs âgés de  $\geq 12$  mois, même sans cas de tuberculose ; et pour tous les enfants séropositifs après avoir suivi avec succès un traitement contre la tuberculose), et au moins six mois d'INH quotidien pour les adolescents et les adultes vivant avec le VIH ayant un résultat positif ou inconnu au test cutané à la tuberculine (IDR/MANTOUX/Mantoux). L'OMS recommande aussi un traitement préventif pour les enfants séronégatifs de moins de cinq ans qui sont des contacts au sein d'un foyer atteint de tuberculose, mais il est important de noter que dans les lignes directrices de 2018, cette recommandation a été étendue à tous les contacts au sein du foyer de personnes atteintes de tuberculose dans les pays à forte incidence. En plus de l'isoniazide quotidienne, les lignes directrices 2018 mentionnent également 3 mois de rifampicine et d'isoniazide (3RH) chez les individus âgés de moins de 15 ans ; et 3 mois de rifapentine et d'isoniazide chez les adultes et les enfants comme schémas thérapeutiques appropriés à utiliser dans les pays à forte incidence de tuberculose.

Pour les pays à faible incidence de TB, les lignes directrices de l'OMS recommandent le « dépistage et le traitement systématique de la ITL » pour les personnes vivant avec le VIH, les contacts adultes et enfants de cas de TB, les personnes qui commencent un traitement anti-facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF- $\alpha$ ), qui sont sous dialyse, qui se préparent à une transplantation d'organe ou de moelle, ou qui sont atteintes de silicose. La même stratégie est recommandée pour les prisonniers, les travailleurs de la santé, les immigrants provenant de pays à forte incidence, les sans-abri et les consommateurs de drogues illicites. Pour le traitement, ces mêmes lignes directrices recommandent aux pays d'utiliser soit six mois d'INH quotidien (6H) ; neuf mois d'INH quotidien (9H) ; trois mois de rifampicine et d'INH quotidien (3RH) ; ou trois mois de rifapentine (RPT) et d'INH hebdomadaire (3HP). Un mois de rifapentine et d'INH (1HP) par jour ou quatre mois de rifampicine par jour sont également prévus comme alternatives<sup>11</sup>.

En septembre 2018, les Nations unies ont convoqué une réunion de haut niveau sur la tuberculose (UNHLM-TB), au cours de laquelle un

engagement renouvelé a été pris en faveur de l'objectif d'élimination de la tuberculose. Au centre de cette promesse se trouvait l'engagement de prévenir la tuberculose afin qu'au moins 30 millions de personnes (4 millions d'enfants de moins de 5 ans et 20 millions de contacts familiaux, et 6 millions de personnes vivant avec le VIH) reçoivent un traitement préventif d'ici 2022. Cela se traduit par des objectifs spécifiques à chaque pays, et l'objectif du Rwanda pour la prévention de la tuberculose d'ici 2022 était un minimum de 85,560 personnes, dont 11,610 enfants de moins de 5 ans, 14,352 personnes de plus de 5 ans ayant des contacts familiaux et 59,593 personnes vivant avec le VIH.

Le Rwanda a une charge de tuberculose relativement faible par rapport à ses voisins immédiats, avec une incidence de 57 pour 100,000 habitants<sup>12</sup>, qui diminue régulièrement. Le nombre total de cas notifiés en 2019 était de 5,766. Cependant, le Rwanda connaît une épidémie généralisée de VIH avec une prévalence de 3 %, et une concentration plus élevée dans les populations clés. La population de PVVIH est estimée à 229,245 personnes en 2018 dont 190,477 étaient sous traitement antirétroviral en 2018. Le Rwanda a fourni un traitement préventif contre la tuberculose latente aux enfants de moins de 5 ans et aux PVVIH. En 2018, on estime que 61 % des contacts familiaux de cas de tuberculose de moins de 5 ans ont reçu un traitement.

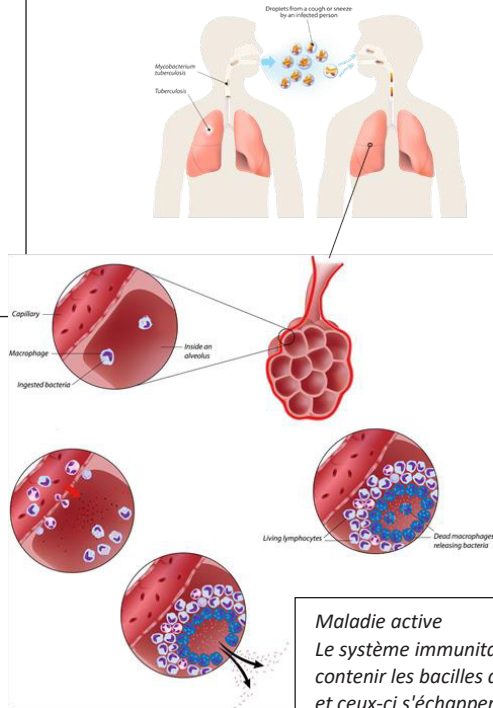
Le plan stratégique national Tuberculose et des maladies pulmonaires 2019-2024<sup>13</sup>, a identifié le traitement préventif de la tuberculose comme une lacune prioritaire, en soulignant la nécessité d'inclure tous les contacts familiaux de cas de tuberculose, quel que soit leur âge, d'introduire de nouveaux schémas de traitement afin d'atteindre les objectifs fixés par l'UNHLM et le ministère de la Santé pour le pays en termes de prévention.

L'objectif de ces lignes directrices est de fournir des recommandations fondées sur des évidences scientifiques les plus récentes de l'OMS, pour la prise en charge des personnes atteintes d'une infection tuberculeuse latente, ainsi que du plan stratégique national de lutte contre la tuberculose et les maladies pulmonaires et du VIH, et tenant compte de l'épidémiologie et au contexte locaux, et à la disponibilité des ressources et aux infrastructures sanitaires.

## 2. PATHOGENÈSE ET POPULATION À RISQUE

[Adapté de Churchyard et al, 2017]

*Exposition :*  
*Les bacilles ou germes de la tuberculose sont inhalés dans les poumons d'une personne saine par le biais de gouttelettes qui peuvent être éternuées, toussées ou recrachées par une autre personne atteinte de tuberculose active et malade.*



*Maladie active*  
*Le système immunitaire ne peut plus contenir les bacilles de la tuberculose et ceux-ci s'échappent dans le reste des poumons, et éventuellement dans d'autres parties du corps, enveloppant la maladie. C'est ce qu'on appelle la maladie de la tuberculose active*

**Figure 1: Aperçu de la transmission de la tuberculose**

L'infection tuberculeuse latente se développe chez les personnes qui ont été exposées aux bacilles tuberculeux (germes) d'une autre personne, mais leur système immunitaire est capable de contenir l'infection, de sorte qu'elle ne se propage pas. Ce confinement peut

durer toute la vie. Mais le plus souvent, les personnes atteintes de ce type d'infection de tuberculose latente peuvent développer une tuberculose active, c'est-à-dire que le système immunitaire est affaibli (par l'âge, une maladie concomitante comme le VIH) et que les bacilles de la tuberculose recommencent à se multiplier et sont libérés dans les poumons, provoquant la maladie. À ce stade, la personne développera des symptômes et sera malade.

L'infection tuberculeuse latente doit donc être traitée afin que tous les bacilles tuberculeux d'une personne exposée/infectée soient tués. Cela permettra d'éviter que la tuberculose ne se développe à l'avenir.

### **Différence entre maladie active et tuberculose latente**

Il existe de nombreuses différences entre la tuberculose active et la tuberculose latente

**Tableau 1: Différences entre la Tuberculose active et l'Infection de Tuberculose Latente**

Maladie de la tuberculose	Infection tuberculeuse latente
Cause des symptômes tels que fièvre, perte de poids, toux et sueurs nocturnes	Ne provoque aucun symptôme
Peut-être diagnostiquée en trouvant des germes de tuberculose dans les crachats ou d'autres tissus	Les germes de tuberculose eux-mêmes ne peuvent pas être trouvés dans les crachats
Traitée avec quatre médicaments pendant 6 mois	Traitée avec 1 ou 2 médicaments pendant 3 à 6 mois
La résistance aux médicaments peut être détectée par un test de laboratoire depuis les bacilles tuberculeux présents dans les sécrétions pulmonaires	La résistance aux médicaments ne peut être détectée, car les bacilles de la tuberculose ne sont pas présents dans les sécrétions pulmonaires
Plus susceptible de se produire	Peut survenir chez n'importe qui,



chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli	mais évolue vers une maladie active chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli
Peut être vue sur une radiographie	Ne peut pas être vue sur une radiographie
Le test IDR/MANTOUX peut être positif lorsqu'elle est présente	Le test IDR/MANTOUX peut être positif lorsqu'elle est présente
Le test IGRA peut être positif lorsqu'elle est présent	Le test IGRA, qui teste une exposition antérieure à la tuberculose, peut être positif lorsqu'elle est présente
Les bacilles de la tuberculose peuvent se trouver dans d'autres organes du corps	Il y a très peu de bacilles tuberculeux, contenus uniquement dans les poumons et non visibles

## **Population à risque de progression de la tuberculose latente à la maladie active**

*Les personnes présentant un risque élevé de progression de l'infection à la tuberculose, comme les PVVIH et les patients souffrant d'une maladie pulmonaire sous-jacente telle que la silicose, devraient recevoir un traitement préventif contre la tuberculose. En outre, les personnes qui se préparent à un traitement anti-TNF, celles qui reçoivent une dialyse et celles qui se préparent à une transplantation devraient recevoir un traitement si elles ont une infection tuberculeuse latente.*

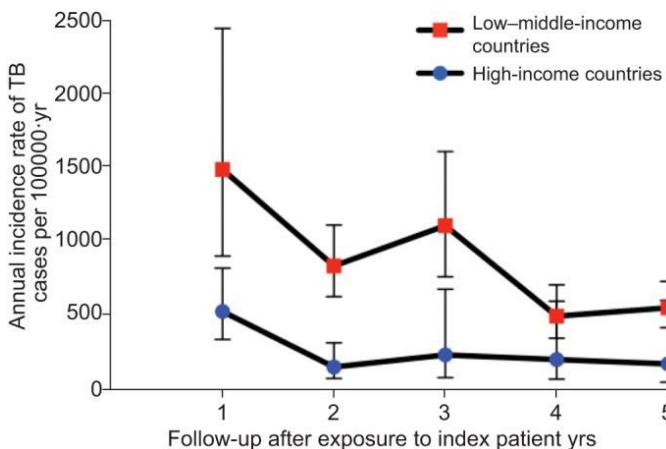
*Les personnes présentant une probabilité accrue d'exposition à la tuberculose, telles que des contacts familiaux de personnes atteintes d'une tuberculose confirmée, les personnes qui travaillent dans des institutions ou des lieux surpeuplés, comme les prisonniers, les travailleurs de la santé, les immigrants récents provenant de pays les plus affectés par la tuberculose, les sans-abri et les personnes qui*

*consomment des drogues, devraient également être prises en considération pour le traitement préventif de la tuberculose.*

*D'autres populations peuvent être envisagées pour le TPT afin de réduire le risque de développer la tuberculose, en particulier si elles ont une probabilité accrue d'une issue défavorable en cas de développement de la maladie ou si la personne présente de multiples facteurs de risque de tuberculose.*

Le VIH est le plus grand facteur de risque de développer la tuberculose chez les personnes atteintes d'une infection tuberculeuse latente ou nouvelle infection TB<sup>14</sup>; entre 11 et 19 % de toutes les personnes séropositives sont susceptibles d'avoir une infection tuberculeuse latente, bien que ce chiffre soit probablement beaucoup plus élevé dans les milieux à forte incidence, car le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la maladie tuberculeuse est difficile chez les personnes vivant avec le VIH. Malgré une disponibilité beaucoup plus grande des ART, la tuberculose reste une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les personnes séropositives.<sup>15</sup>

Les contacts des personnes atteintes de tuberculose présentent également un risque élevé de développer l'ITL et une tuberculose active. Une revue systématique de 95 études réalisée en 2013<sup>16</sup> a estimé que la prévalence de la maladie active chez les contacts était de 3,1 % (intervalle de confiance [IC] de 95 % 2-4) et que la prévalence de l'infection tuberculeuse latente était de 51,5 % (IC de 95 % 47-56). Cette revue a également révélé que l'incidence de la tuberculose chez les contacts familiaux des cas variait en fonction du revenu du pays (figure 2).



Taux d'incidence annuelle de la tuberculose chez les contacts par année de suivi, en fonction du revenu du pays (d'après Fox et al. 201315)

## Figure 2: Taux d'incidence annuelle de la tuberculose chez les contacts

Une récente (2017) revue systématique et méta-analyse de la littérature, commandée par l'OMS<sup>17</sup> pour la mise à jour de ses lignes directrices, a révélé que les enfants dans les milieux à forte incidence qui étaient des contacts familiaux de personnes atteintes de tuberculose active couraient un risque croissant de développer une ITL avec l'âge. Par rapport aux enfants âgés de 0 à 5 ans, le risque d'infection était plus élevé chez les enfants âgés de 5 à 10 ans (rapport de risque [RR] de 1,62 [95 % IC 1,25-2,11] ; n = 14 études), était plus élevé chez les enfants âgés de 10 à 15 ans (RR de 2,33 [95 % IC 1,55-3,50] ; n = 11 études) et se maintenait chez les enfants âgés de ≥15 ans (RR de 2,05 [95 % IC 1,53-2,63] ; n = 19 études). Dans les milieux faiblement ou moyennement affectés par la tuberculose, les données disponibles étaient moins nombreuses et le risque était moins grave, bien que des tendances similaires aient été observées (pour les enfants âgés de 5 à 15 ans par rapport aux enfants de 0 à 5 ans, le RR regroupé était de 1,18 [95 % IC 1,01-1,38] dans les milieux à charge moyenne [n = 4 études] et de 1,50 [95 % IC 1,14-1,98] dans les milieux à faible charge [n = 5 études]).

Cette revue systématique a également examiné le risque de progression vers la maladie active chez les contacts familiaux atteints d'une infection tuberculeuse latente. Dans les milieux à forte incidence, le risque était le plus élevé chez les contacts d'enfants âgés de 0 à 5 ans (73 cas sur 630 contacts [11,6 % ; n = 4 études]), le plus faible chez les contacts d'enfants âgés de 5 à 15 ans (54 cas sur 1 329 contacts [4,1 % ; n = 4 études]), et le plus faible chez les contacts âgés de  $\geq 15$  ans (RR cumulé de 0,22 [IC à 95 % 0,08-0,60] par rapport à 0-5 ans ; n = 3 études).

### **3. PERSONNES ELIGIBLES POUR LE TRAITEMENT PRÉVENTIF CONTRE LA TB**

#### **3.1 Personnes vivant avec le VIH**

##### **3.1.1 Adultes et adolescents vivant avec le VIH**

###### **Recommandation**

*Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH qui ne sont pas susceptibles d'avoir une tuberculose active devraient recevoir un traitement préventif de la tuberculose dans le cadre d'un ensemble complet de soins du VIH. Un traitement devrait également être donné aux personnes sous traitement antirétroviral, aux femmes enceintes et à celles qui ont déjà été traitées pour la tuberculose, quel que soit le degré d'immunosuppression et même si le test de dépistage de la LBTI n'est pas disponible. Un traitement préventif contre la tuberculose devrait être fourni aux personnes qui ont terminé un traitement contre la tuberculose si elles sont à nouveau exposées à la tuberculose.*

###### **Justification**

En 2018, la tuberculose a causé environ 251 000 décès parmi les personnes vivant avec le VIH dans le monde, ce qui représente environ un tiers de tous les décès dus au VIH. Au Rwanda, on estime à 320 le nombre de décès dus à la tuberculose chez les PVVIH (intervalle : 220 - 340). Les PVVIH ont environ 20 fois plus de risque de développer une tuberculose active que les personnes non infectées par le VIH. Une revue systématique de 12 essais contrôlés randomisés (ECR) a révélé

que le traitement préventif réduisait le risque global de tuberculose de 33 % (risque relatif [RR] 0,67, intervalle de confiance [IC] à 95 % 0,51 ; 0,87) parmi les 8578 personnes vivant avec le VIH<sup>18</sup>. Pour ceux qui étaient positifs au IDR/MANTOUX, la réduction est passée à 64 % (RR 0,36, 95 % IC 0,22 ; 0,61). Bien que ces études soient antérieures à la mise en place des stratégies de mise sous traitement antirétroviral sans aucune autre considération, il est prouvé que même à cette époque où on applique la stratégie tester puis traiter (test and treat), le TPT confère une protection supplémentaire aux PVVIH et l'incidence de la tuberculose reste élevée même chez les PVVIH sous traitement antirétroviral et chez qui le taux de CD4 est élevé. L'essai TEMPRANO, un essai comparatif randomisé de 2056 PVVIH, a démontré qu'un traitement préventif de la tuberculose en plus du TAR permettait de réduire à la fois l'incidence de la tuberculose et la mortalité globale<sup>19</sup>, et ce pendant plus de cinq ans<sup>20</sup>. Les études menées avant que le TAR ne soit disponible ont montré l'intérêt de fournir un traitement préventif immédiatement après l'achèvement réussi du traitement contre la tuberculose chez les PVVIH dans les pays dont l'incidence de la tuberculose est supérieure à 100/100 000 habitants<sup>21</sup>. Par conséquent, un traitement préventif est recommandé pour les personnes qui ont déjà été traitées pour la tuberculose.

### 3.1.2 Enfants et nourrissons vivant avec le VIH

#### Recommandation

- *Les nourrissons âgés de < 12 mois vivant avec le VIH qui sont en contact avec une personne atteinte de tuberculose et qui ne sont pas susceptibles d'avoir une tuberculose active selon une évaluation clinique appropriée ou selon les directives nationales devraient recevoir un traitement préventif contre la tuberculose.*
- *Les enfants âgés de ≥ 12 mois vivant avec le VIH et considérés comme peu susceptibles d'avoir une tuberculose active lors d'une évaluation clinique appropriée ou selon les directives nationales devraient se voir proposer un traitement préventif contre la tuberculose dans le cadre d'un ensemble complet de mesures de prévention et de soins du VIH s'ils vivent dans un environnement où la transmission de la tuberculose est élevée, quel que soit le contact avec la tuberculose.*

- *Tous les enfants vivant avec le VIH qui ont suivi avec succès un traitement contre la tuberculose peuvent recevoir un traitement préventif contre la tuberculose.*

## **Justification**

Il existe des études contradictoires sur les nourrissons vivant avec le VIH. Dans plusieurs études réalisées en Afrique du Sud, Madhi et al. ont démontré que la prévention primaire chez les enfants n'avait aucun effet bénéfique chez les nourrissons infectés par le VIH identifiés au cours des 3-4 premiers mois de vie et chez lesquels il n'y avait pas d'exposition connue à la tuberculose active<sup>22</sup>, mais un autre essai de Zar et al. a suggéré une réduction considérable de la mortalité et de la protection contre la tuberculose chez les enfants infectés par le VIH qui ont reçu de l'isoniazide pendant 6 mois<sup>23</sup> ; peu d'ECR ont inclus des enfants sous TAR. Frigati et al ont effectué une étude de cohorte qui a démontré un effet protecteur du TPT chez les enfants sous TAR<sup>24</sup>.

### **3.1.3 Femmes enceintes et allaitantes vivant avec le VIH**

#### **Recommandation**

*La grossesse ne doit pas empêcher les femmes séropositives de recevoir un traitement préventif avec des médicaments couramment utilisés pour traiter la tuberculose active et qui sont généralement considérés comme sûrs pour la grossesse, comme l'isoniazide et la rifampicine. Les femmes enceintes et allaitantes qui ne sont pas susceptibles d'être atteintes de tuberculose devraient se voir proposer un traitement préventif contre la tuberculose*

#### **Justification**

Les femmes enceintes vivant avec le VIH sont vulnérables au développement de la tuberculose pendant la grossesse ou les premiers mois suivant l'accouchement, ce qui peut avoir des conséquences néfastes pour la mère et le fœtus, notamment un risque accru de mortalité maternelle et infantile<sup>25</sup>. Trois études d'observation non randomisées de la TPT chez les femmes enceintes ont fait état d'un « odds ratio » (rapport de cotes) de  $< 1$ , et n'ont pas été associées à des effets indésirables individuels<sup>26,27,28</sup>. Cependant, un essai contrôlé

randomisé<sup>29</sup> a démontré un risque plus élevé de résultats indésirables chez les femmes ayant reçu un TPT pendant leur grossesse. Aucune de ces études n'a fait état de risques significatifs d'hépatotoxicité maternelle lors de l'administration du TPT. Il est donc recommandé de ne pas priver les femmes enceintes d'un traitement préventif contre la tuberculose qui pourrait leur sauver la vie, compte tenu de l'évaluation globale des risques et des avantages. Toutefois, il existe actuellement peu d'informations sur la sécurité de la rifapentine pendant la grossesse et les schémas thérapeutiques qui n'incluent pas la rifapentine doivent être préférés. Un supplément de pyridoxine (vitamine B6) doit être administré au nourrisson dont la mère qui allaite prend de l'isoniazide. Comme pour les femmes enceintes séropositives, la triple combinaison de pilules isoniazide + cotrimoxazole + B6 peut être utilisée chez les femmes séropositives qui allaitent.

## 3.2 Contacts familiaux de personnes atteintes de tuberculose

### Recommandation

- *Les enfants âgés de < 5 ans qui sont des contacts familiaux de personnes atteintes d'une tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée et qui ne présentent pas de tuberculose active doivent recevoir un traitement préventif contre la tuberculose même si le test de dépistage de la LBTI n'est pas disponible.*
- *Les enfants âgés de ≥ 5 ans, les adolescents et les adultes qui sont des contacts familiaux de personnes atteintes d'une tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée et dont l'évaluation clinique appropriée révèle qu'elles ne présentent pas de tuberculose active peuvent recevoir un traitement préventif contre la tuberculose si elles se trouvent dans un district à forte incidence et si elles présentent d'autres facteurs de risque tels qu'un faible indice de masse corporelle et tout autre facteur de risque d'évolution vers la maladie tuberculeuse*

## Justification

Une étude systématique menée par l'OMS, centrée sur les contacts familiaux dans les pays où l'incidence de la tuberculose est supérieure à 100/100 000 habitants, a examiné la prévalence de la ITL, la progression vers la tuberculose active et la prévalence cumulée de la tuberculose active chez les contacts familiaux, stratifiée par âge. La prévalence de la ITL était plus élevée chez les enfants et les adolescents âgés de plus de 15 ans et chez les adultes que chez les enfants de 15 ans. Cependant, tous les contacts familiaux, indépendamment de leur âge ou de leur statut au regard de la ITL, présentaient un risque plus élevé de progression vers la tuberculose active que la population générale. Par conséquent, un traitement préventif est également recommandé sous condition pour les contacts familiaux dans d'autres groupes d'âge, sur la base de l'équilibre entre les risques et les avantages pour les individus et d'une considération particulière de la transmission continue de la tuberculose. Cette recommandation pour les contacts familiaux est valable, quel que soit le statut VIH du contact.

Dans le contexte spécifique du Rwanda, où l'incidence de la tuberculose est relativement faible, il n'est pas clair quelles populations bénéficieraient le plus du TPT. Le dépistage est disponible, mais ajoute une dimension de coût et de praticabilité. Par conséquent, les recommandations actuelles seront d'abord appliquées chez des individus à haut risque tels que les personnes avec un IMC de <18.5 et ceux qui ont un test d'infection positif. Au cours des premières années de mise en œuvre, des recherches opérationnelles seront entreprises pour mieux comprendre quelles sont les populations qui pourront bénéficier le plus de l'intervention.



## 3.3 Autres groupes à risque

### 3.3.1 Contacts familiaux des personnes atteintes de tuberculose multi-résistante (TB-MR)

#### Recommandation

*Dans certains contacts familiaux à haut risque de patients atteints de tuberculose multirésistante, un traitement préventif peut être administré lorsque la sensibilité du cas de référence est connue afin que le régime préventif approprié puisse être proposé.*

#### Justification

L'OMS a examiné 4 études (avec plus de 20 participants inscrits) qui ont comparé les participants ayant reçu un traitement préventif contre la TB MR et ceux qui n'en ont pas reçu. Les deux premières études n'ont fait état soit d'aucun cas de tuberculose active signalé dans l'un ou l'autre groupe, soit d'un cas de DS-TB avec une souche différente<sup>30,31</sup>. Dans la troisième étude, 3 des 15 (20 %) contacts qui ont refusé le traitement ont développé une TB-MR alors qu'aucun de ceux qui ont suivi un traitement préventif à base de fluoroquinolone n'ont développé de TB-MR<sup>32</sup>. Dans la dernière étude, la tuberculose confirmée ou probable s'est développée chez 2 des 41 (4,9 %) enfants recevant un traitement préventif adapté et chez 13 des 64 (20,3 %) enfants qui n'ont pas reçu de traitement préventif adapté<sup>33</sup>. Les lignes directrices de l'OMS recommandent que les avantages potentiels d'un traitement préventif ciblé pour les contacts des personnes atteintes de TB-MR l'emportent probablement sur les inconvénients, même si les preuves de RCT sont insuffisantes. Il est donc recommandé de n'envisager un traitement préventif contre la TB-MR que pour les personnes à haut risque, et d'obtenir une confirmation par un test de ITL avant le traitement. La lévofloxacine pendant 6 mois est le traitement de choix, et tous les contacts des patients sous traitement de TB-MR doivent être suivis à 2 ans et faire l'objet d'une recherche de tuberculose. Les contacts de la tuberculose résistante aux RR peuvent également recevoir un traitement préventif contre la TB-MR, à moins

que la sensibilité à l'INH ne soit connue, auquel cas ils doivent recevoir de l'INH pendant 6 mois. Les contacts des patients résistants à l'INH peuvent recevoir un traitement à base d'INH sur la base de preuves limitées ou pourraient bénéficier d'un traitement à base de rifampicine uniquement pendant 4 mois.

### 3.3.2 Autres groupes à haut risque de développer la tuberculose

#### **Recommandation**

*Les autres catégories qui devraient être systématiquement testées et traitées pour une infection tuberculeuse latente, si elle est présente sont :*

- *Les personnes qui commencent un traitement anti-TNF*
- *Les personnes qui reçoivent une dialyse chronique*
- *Les personnes qui se préparent à une transplantation d'organe ou de moelle osseuse*
- *Personnes atteintes de silicose*

*Le dépistage et le traitement systématiques de la ITL peuvent être envisagés pour les prisonniers, les travailleurs de la santé, les immigrants provenant de pays où l'incidence de la tuberculose est élevée, les sans-abri et les personnes qui consomment des drogues. Au Rwanda, on pourrait envisager de procéder à un dépistage systématique pareil chez les personnes à haut risque et dans des régions où le taux de tuberculose est particulièrement élevé.*

*Toutefois, le dépistage et le traitement TPT ne sont pas recommandés pour les personnes atteintes de diabète, les personnes qui font un usage nocif de l'alcool, les fumeurs et les personnes souffrant d'insuffisance pondérale ou de malnutrition, à moins qu'elles n'appartiennent également à d'autres groupes à risque. Si l'une de ces catégories est également un contact familial de personnes atteintes de tuberculose, elle doit être prioritaire pour le TPT.*

## Justification

Des études ont été réalisées sur le risque de progression vers une maladie active pour la plupart des groupes mentionnés ci-dessus. Cependant, un risque accru de progression vers la tuberculose active n'a été signalé que pour 4 groupes spécifiques : les contacts familiaux adultes et enfants, les patients sous dialyse et les personnes en sous-poids. En revanche, les patients qui commencent un traitement anti-TNF, les patients en dialyse, les patients qui se préparent à une transplantation d'organe ou de moelle osseuse, et les patients atteints de silicose, seraient ceux qui bénéficieraient le plus du dépistage et du traitement de la ITL. Les avantages du dépistage systématique de la ITL et du traitement préventif de la tuberculose ne l'emportent pas toujours sur les préjudices subis par les travailleurs de la santé et les étudiants, les immigrants de pays où l'incidence de la tuberculose est élevée, les prisonniers, les sans-abri et les toxicomanes, principalement en raison du risque élevé de réinfection. Si le risque de réinfection est réduit au minimum, les avantages peuvent l'emporter sur les risques. Toutefois, ce sont les infections récentes qui vont en bénéficier les plus, et c'est pourquoi un test d'infection doit être recommandé avant le traitement. Les données sont insuffisantes pour recommander le TPT chez les personnes diabétiques, les personnes qui font un usage nocif de l'alcool, les fumeurs de tabac et les personnes en sous-poids sans autres facteurs de risque tels que le contact avec une personne atteinte de tuberculose active.

## 4. EXCLURE LA TB ACTIVE

Le traitement préventif de la tuberculose est basé sur le principe que le receveur n'a pas actuellement de maladie de tuberculose active. Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH doivent être soumis à un dépistage de la tuberculose selon un algorithme clinique :

- Les personnes présentant aucune toux, fièvre, perte de poids ou sueurs nocturnes ont rarement une tuberculose active et il convient de leur proposer un traitement préventif, quel que soit leur statut au regard du TAR.
- Les personnes présentant un des symptômes tels que la toux, la fièvre, la perte de poids ou des sueurs nocturnes peuvent abriter une tuberculose active et doivent être évalués pour exclure la tuberculose et d'autres maladies avant de leur proposer un traitement préventif
- La radiographie pulmonaire n'est pas une condition préalable pour un traitement préventif de la tuberculose. Néanmoins, elle peut être proposée aux personnes vivant avec le VIH sous TAR avec des symptômes pas clairs. Un traitement préventif peut être proposé à ceux qui ont une radiographie avec images non suggestives de la tuberculose.
- Les nourrissons et les enfants vivant avec le VIH qui ont un retard de croissance, de la fièvre ou une toux récente ou qui ont des antécédents de contact avec une personne atteinte de tuberculose doivent être évalués pour la tuberculose et les autres maladies qui provoquent de tels symptômes. Si la tuberculose est exclue après une évaluation clinique appropriée, ces enfants doivent se voir proposer un traitement préventif contre la tuberculose, quel que soit leur âge.
- Pour les contacts familiaux séronégatifs âgés de plus de 5 ans, une radiographie pulmonaire peut être demandée pour exclure une tuberculose active

## 5. ALGORITHMES DE TRAITEMENT PREVENTIF DE LA TUBERCULOSE (TPT)

### 5.1 Chez les personnes vivant avec le VIH

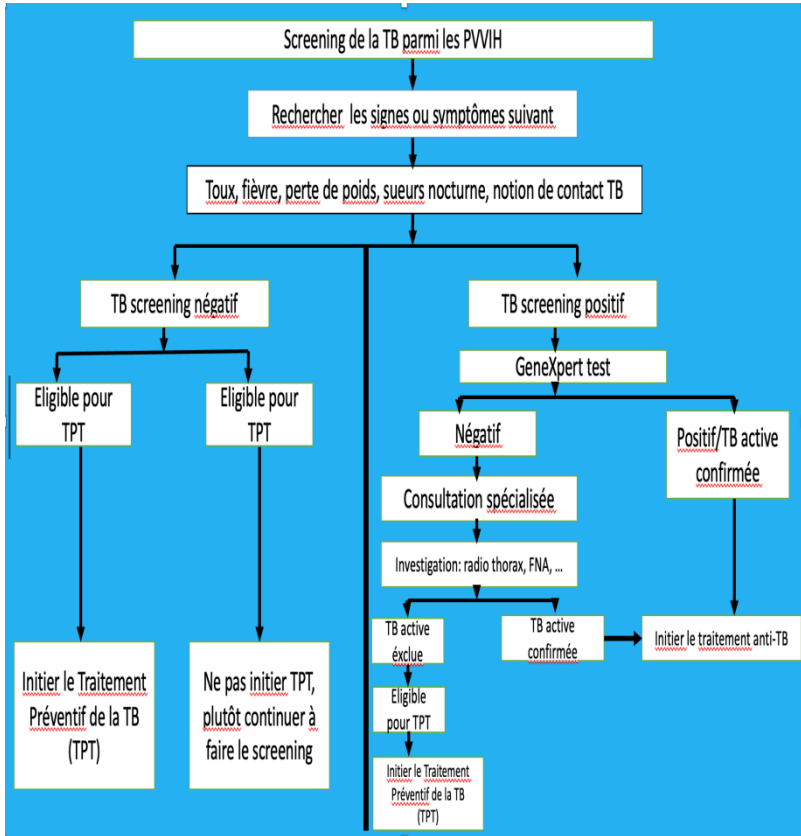


Figure 3 : Démarche à suivre chez les personnes vivant avec le VIH

## 5.2 Contacts familiaux des personnes atteintes de TB

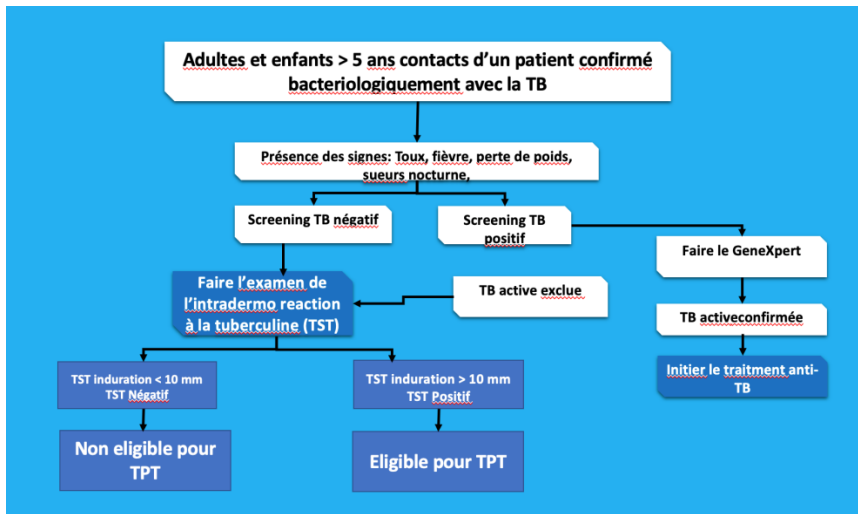


Figure 4: Démarche à suivre pour les contacts familiaux de personnes atteintes de TB

## 6. TEST DE DÉPISTAGE DE L'INFECTION LATENTE À LA TUBERCULOSE

### Recommandation

Le dépistage de l'infection tuberculeuse latente peut être effectué par un test cutané à la tuberculine (IDR/MANTOUX) ou un test de production d'interféron gamma (IGRA). Le test est recommandé lorsqu'il n'est pas clair si les avantages du traitement l'emportent sur les risques. Chez les personnes vivant avec le VIH et les enfants de moins de cinq ans, le risque ne l'emporte pas sur le bénéfice, c'est pourquoi le TPT peut être lancé sans test d'infection. Pour les contacts familiaux de plus de 5 ans, un test d'infection serait idéal étant donné le milieu à faible incidence. Toutefois, en raison de problèmes opérationnels liés à la mise en œuvre, il n'est pas nécessaire de commencer les tests d'infection dans les districts et les villes à forte

*incidence jusqu'à ce que les groupes spécifiques où le bénéfice l'emporte sur le risque puissent être déterminés par la recherche opérationnelle.*

## **Justification**

L'OMS a examiné cinq études de cohortes prospectives avec un total de 7769 participants. Trois de ces études ont été menées en Afrique du Sud<sup>34,35,36</sup> et deux en Inde<sup>37,38</sup> et l'examen a conclu que la comparaison de la IDR/MANTOUX et du TDIG dans la même population ne fournit pas de preuves solides qu'un test devrait être préféré à l'autre pour prédire la progression vers la maladie de tuberculose active. La IDR/MANTOUX est plus facile à mettre en œuvre que l'IGRA dans des contextes où les ressources sont limitées et coûte moins cher. Cependant, il existe une pénurie mondiale de IDR/MANTOUX qui rend ce test difficile d'accès.

Une exécution imparfaite de ces tests peut conduire à des résultats faussement négatifs, en particulier pour les jeunes enfants et les personnes immunodéprimées comme les PVVIH ayant un faible taux de CD4. Bien qu'il soit important d'utiliser un test de tuberculose latente pour déterminer les avantages du TPT, les conversions de négatif à positif et les réversions de positif à négatif sont plus souvent identifiées avec l'IGRA qu'avec le TCT<sup>39</sup>.

Les PVVIH qui ont un test positif pour l'ITL bénéficient davantage du traitement préventif contre la tuberculose que celles qui ont un test négatif pour l'ITL. Le test d'ITL peut être utilisé, lorsque cela est possible, pour identifier ces personnes, mais ne devrait pas être une condition préalable pour commencer un traitement préventif contre la tuberculose chez les PVVIH et les contacts familiaux âgés de moins de 5 ans, en particulier dans les milieux où l'incidence de la tuberculose est élevée, étant donné que les avantages l'emportent sur les risques.

## Différences entre le test IGRA et le test IDR/MANTOUX<sup>40</sup>

**Tableau 2 Différences entre le test IGRA et L>IDR**

<b>Test de Mantoux (test cutané à la tuberculine, IDR/MANTOUX)</b>	<b>IGRA (test de libération d'interféron-gamma)</b>
Détecte une ancienne exposition aux bacilles de la tuberculose par une réaction immunitaire	Détecte une ancienne exposition aux bacilles de la tuberculose par une réaction immunitaire
Test cutané (nécessite une injection intradermique)	Test sanguin (nécessite une phlébotomie)
Les résultats sont lus par un travailleur de la santé	Les résultats sont lus en laboratoire
Ne nécessite pas d'infrastructure de laboratoire	Nécessite actuellement une infrastructure de laboratoire sophistiquée, mais pourrait bientôt faire l'objet d'un test sur place
Le vaccin BCG peut rendre ce test positif en l'absence d'infection tuberculeuse	Le fait d'avoir reçu du BCG dans le passé n'affecte pas le test
Une maladie tuberculeuse antérieure et une infection par des mycobactéries non tuberculeuses peuvent rendre ce test positif	L'interprétation des IGRA en série peut être difficile en raison d'un manque de consensus sur les seuils optimaux de conversion et de reconversion



## Recommandations pour les tests :

**Tableau 3: Test recommandé selon la population à risque**

Groupe	Préférable	Alternatif
PVVVIH	aucun/l'un ou l'autre*	aucun/l'un ou l'autre*
Enfants <12 mois	aucun/l'un ou l'autre*	aucun/l'un ou l'autre*
Enfants > 12 mois	aucun/l'un ou l'autre*	aucun/l'un ou l'autre*
Femmes enceintes	aucun/l'un ou l'autre*	aucun/l'un ou l'autre*
Contacts familiaux		
Adultes	IDR/MANTOUX <sup>†</sup>	IGRA
Femmes enceintes	IDR/MANTOUX <sup>†</sup>	IGRA
Enfants <5	IDR/MANTOUX <sup>†</sup>	IGRA
Enfants >5 -15	IDR/MANTOUX <sup>†</sup>	IGRA
Autre		
Immunodéprimé	IGRA	IDR/MANTOUX
Recevoir un traitement anti-TNF	IGRA	IDR/MANTOUX

<sup>†</sup>Pour les contacts familiaux dans les districts à forte incidence, il n'y aura pas d'obligation de test tant que le rapport risques/bénéfices n'aura pas été établi par des recherches ou des projets pilotes

## 7. RECOMMANDATIONS SUR LE TRAITEMENT TPT

### Recommandation

*Le traitement d'une infection tuberculeuse latente peut être l'un des traitements suivants :*

- *Isoniazide en monothérapie pendant 6 mois (ou Isoniazide+ cotrim+B6 pour les PVVIH)*
- *Rifampicine et Isoniazide quotidiennement pendant 3 mois*
- *Rifapentine et isoniazide hebdomadaires pendant 3 mois*
- *Rifapentine et isoniazide quotidiennement pendant 1 mois*

*Le choix du traitement dépend de l'âge du patient, des comorbidités, des interactions médicamenteuses prévues, de la disponibilité et de la préférence du patient et du clinicien.*

### Justification

**Isoniazide en monothérapie pendant 6 mois (6H):** Plusieurs études ont montré que l'isoniazide (INH) pendant 6 mois réduit le risque global de tuberculose de 33 %, et de 64 % chez ceux qui ont eu une IDR/MANTOUX positive<sup>17</sup> Bien qu'un essai ait montré que l'INH continu (environ 36 mois d'INH chez les PVVIH, pas sous ART) était plus bénéfique que 6H de 38 %, cela était plus prononcé chez ceux qui avaient une IDR/MANTOUX positive, et les études ont été faites à l'époque où l'ART n'était pas utilisé de façon routinière ou la couverture était faible. L'isoniazide est le traitement préféré des enfants infectés par le VIH qui suivent un traitement à base d'inhibiteurs de la protéase (lopinavir-ritonavir), de névirapine ou d'inhibiteurs de l'intégrase (dolutegravir) en raison des interactions médicamenteuses potentielles. La monothérapie à l'isoniazide devrait également protéger les contacts des patients atteints de tuberculose dont la sensibilité à l'isoniazide et la résistance à la rifampicine ont été confirmées en laboratoire (tuberculose mono-résistante à la rifampicine).

**Combinaison isoniazide + cotrimoxazole + pyridoxine :** est une combinaison à dose fixe (CDF) qui peut être considérée comme une alternative pour les PVVIH qui ont également besoin de cotrimoxazole lorsque : des traitements plus courts contenant des rifamycines ne sont pas disponibles, des interactions médicamenteuses se produisent ou

*lors d'une mise à l'échelle progressive. Il s'agit de comprimés à score unique, par conséquent, si la dose requise est d'un tiers de la formulation pour adultes, ce CDF ne peut pas être utilisé pour les enfants de moins de cinq ans vivant avec le VIH*

**Isoniazide et Rifampicine quotidiennement pendant 3 mois (3HR) :** Pour le TPT chez les enfants, le régime 3HR offre une option mieux tolérée et plus adaptée aux enfants que l'isoniazide, car des combinaisons à doses fixes dispersibles (CDF) sont désormais disponibles pour les jeunes enfants. Comme les données sur le dosage de la rifapentine pour les jeunes enfants font défaut, à court terme, les programmes nationaux pourraient envisager d'étendre le régime 3HR pour la prévention de la tuberculose chez les enfants de tous les groupes d'âge. Ceux qui pèsent moins de 25 kg peuvent recevoir (y compris les enfants < 2 ans) la même formulation de RH que celle utilisée pour la phase de continuation du traitement contre la tuberculose (R/H, 75/50 mg). Les CDF de HR adaptés aux enfants ont l'avantage supplémentaire d'être déjà dans la chaîne d'approvisionnement nationale pour le traitement des enfants < 25 kg.

**Isoniazide et rifapentine une fois par semaine pendant trois mois (3HP) :** Plusieurs études ont montré l'efficacité et la sécurité du 3HP par rapport à la 6H ou à la 9H<sup>41,42,43,44</sup> Deux des ECR ont porté sur des adultes séropositifs d'Afrique du Sud, du Pérou et d'un certain nombre de pays où l'incidence de la tuberculose est inférieure à 100/100 000 personnes. Aucune différence significative n'a été constatée dans l'incidence de la tuberculose active entre les participants ayant reçu un 3HP et les 6H ou 9H, le risque d'hépatotoxicité était nettement plus faible et le traitement 3HP était également associé à un taux d'achèvement du traitement plus élevé dans tous les sous-groupes. Les taux d'avortement spontané et de malformations congénitales étaient similaires à ceux de la population américaine en général. Une analyse par protocole dans une autre étude a montré un taux plus faible d'infection ou de décès par la tuberculose chez les participants ayant reçu de l'isoniazide en continu. Dans toutes les études, le 3HP a été administré en observation directe.

**Isoniazide et rifapentine quotidiennement pendant un mois (1HP) :** Un essai ouvert<sup>45</sup> sur l'utilisation de la 1HP par rapport à l'isoniazide pendant 9 mois a été publié. La non-infériorité de la 1HP comme

option pour le TPT, telle que définie par le protocole d'étude, a été démontrée dans la population de l'intention modifiée de traiter (mITT). La non-infériorité a également été démontrée pour le sous-groupe présentant une infection confirmée (différence de taux d'incidence pour 100 personnes-années = 0,069 [-0,830 à 0,690]), ainsi que chez les hommes et les femmes, et parmi les personnes sous ou sans ART au début de l'étude. Par conséquent, la 1HP reste une option viable comme régime de TPT. Comme pour le 3HP, les données sont insuffisantes pour la recommander chez les femmes enceintes.

**Rifampicine quotidienne pendant quatre mois :** La rifampicine a un excellent profil de sécurité et son coût est plus faible. Une revue systématique a montré que la rifampicine et la 6H ont une efficacité similaire pendant 3-4 mois. Les personnes ayant reçu de la rifampicine quotidiennement pendant 3-4 mois présentaient un risque d'hépatotoxicité plus faible que celles traitées par isoniazide en monothérapie<sup>46</sup>. Cependant, l'un des principaux défis de son utilisation est que l'on a l'impression qu'elle pourrait augmenter les niveaux de résistance à la rifampicine dans la communauté. Il n'existe à ce jour aucune preuve démontrant ce phénomène. Cependant, les interactions médicamenteuses limitent son utilisation chez les PVVIH, des formulations adaptées aux enfants ne sont pas disponibles et la rifampicine en dose unique pourrait être difficile d'accès là où la plupart des médicaments de première ligne contre la tuberculose sont délivrés sous forme de CDF.

**Levofloxacin** : La lévofloxacine peut être utilisée pour prévenir la TB-MR dans les contacts des personnes qui ont une tuberculose MR sensible à la lévofloxacine, comme le montre un test de sensibilité aux médicaments. Les contacts familiaux doivent également avoir la preuve d'une infection latente avant de commencer le TPT. Le traitement est administré pendant 6 mois.

**Tableau 4:Options pour le traitement TPT au Rwanda**

Groupe	1 <sup>er</sup> choix	2 <sup>ème</sup> choix
<b>Personnes vivant avec le VIH</b>		
Adultes	3HP	6H*
Enfants <24 mois	3HR	6H
Enfants > 24 mois	3HR	6H
Femmes enceintes	6H	4R
<b>Contacts familiaux</b>		
Adultes*.	3HP	6H
Femmes enceintes	6H	4R
Enfants <24 mois	3HR	6H
Enfants > 24mois à 15 ans	3HP	6H
<b>Autres cas</b>		
Immunodéprimé	3HP	6H
Sous traitement anti-TNF	3HP	6H
Tuberculose multi-résistante	Lévofoxacine	Dépend de la susceptibilité aux antibiotiques du cas index

*\*La combinaison à dose fixe isoniazide+cotrimoxazole+B6 peut être utilisée au lieu de 6H chez les PVVIH*



## Doses recommandées de médicaments TPT

Tableau 5: Dosages pour les thérapies TPT

Traitement	Enfants <10 ans	Enfants > 10 ans	Adultes
6H	10 mg/kg/jour	5 mg/kg/jour	300 mg par jour
3HR	15 mg/kg/jour	10 mg/kg/jour	-
3H P	<15kg : H300 mg/R300 mg 15-23kg : H500 mg/R450 mg 24-30 kg : H600 mg/R600 mg >30 kg H700 mg/R750 mg	<15kg : H300 mg/R300 mg 15-23kg : H500 mg/R450 mg 24-30kg : H600 mg/R600 mg >30kg H700 mg/R750 mg	900 mg INH/900 mg Rifapentine
1HP	Non étudié	Non étudié	300 mg INH/600 mg Rifapentine
Lévofloxacine (TB-MR)	15-20 mg/kg/jour (150-750 mg selon le poids)	15-20 mg/kg/jour (150-750 mg selon le poids)	750 mg pour <45 kg 1 mg pour >45kg

Formulation d'isoniazide chez les enfants (100 mg) et chez les adultes (300 mg)

Tableau 6: Dosages de l'isoniazide par comprimés

<b>6H/dose quotidienne</b>	<b>Enfants</b>					
		<b>≤ 5 kg</b>	<b>5-9,9 kg</b>	<b>10-13,9 kg</b>	<b>14-19,9 kg</b>	<b>&gt; 25 kg</b>
	Isoniazide 100 mg	1/2 comprimé	1 comprimé	1 ½ comprimé	2 comprimés	3 comprimés
	<b>Adultes</b>					
	Isoniazide 300 mg	<b>1 comprimé</b>				

**(3HP) : Isoniazide + Rifapentine/FDC chez les enfants et les adultes**

**Tableau 7: Dosages de l'isoniazide et rifapentine par comprimés**

<b>Âge 2-14ans</b>						
<b>3HP/dose hebdomadaire</b>		10-15 kg	16-23 kg	24- 30 kg	31-34 kg	>34 kg
	Isoniazide 300 mg + Rifapentine 300 mg*	1 comprimé	1 comprimé + 1/2	2 comprimés	2 comprimés + 1/2	2 comprimés + 1/2
<b>Âge &gt;14 ans</b>						
		>30 kg				
	Isoniazide 300 mg + Rifapentine 300 mg*	3 comprimés				



\*Combinaison à dose fixe (CDF) d'isoniazide + rifapentine

**Pyridoxine (B6) :** Un traitement de longue durée à l'INH peut entraîner une neuropathie périphérique due à une carence en vitamine B6. Les personnes à risque de neuropathie périphérique (malnutrition, dépendance chronique à l'alcool, infection par le VIH, insuffisance rénale ou diabète, femmes enceintes ou allaitantes et leurs nourrissons) doivent recevoir des suppléments de vitamine B6 lorsqu'elles prennent de l'isoniazide. La dose standard de pyridoxine utilisée à titre prophylactique pour prévenir la neuropathie chez les patients prenant de l'isoniazide est de 10 à 25 mg/jour.

En cas de neuropathie périphérique (engourdissement symétrique et picotements des extrémités), elle est généralement réversible une fois que l'INH est arrêté et qu'un traitement à forte dose de pyridoxine (100-200 mg/jour) est administré. Par conséquent, une supplémentation de routine en pyridoxine avec de l'isoniazide n'est probablement pas nécessaire et son absence ne devrait pas devenir un obstacle à l'initiation du TPT.

## 8. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES<sup>1</sup>

Lorsque deux médicaments sont administrés ensemble, il peut y avoir une modification des effets de l'un ou l'autre sur l'organisme. Une interaction médicamenteuse (IM) peut augmenter ou diminuer l'action de l'un ou l'autre ou des deux médicaments ou peut être à l'origine d'événements indésirables. Une IM peut donc retarder, augmenter ou diminuer l'absorption de l'un ou l'autre des médicaments pris ensemble. De nombreuses IM sont causées par un système enzymatique dans le foie appelé le cytochrome P450. Ces enzymes peuvent être soit induites, et donc plus actives, soit inhibées, et donc moins actives. Lorsqu'elles sont plus actives, elles augmentent le métabolisme d'autres médicaments qui passent par le même système

---

<sup>1</sup>Adapted from [IMPAACT4TB 3HP Drug-Drug Interactions, Including ART, ISBN 978-1-990940-34-7, Version 1, September 2019]

et réduisent la concentration de ces médicaments. Cela peut rendre le second médicament inefficace. Lorsque le complexe enzymatique est rendu moins actif, alors les médicaments administrés auront un métabolisme réduit et leur concentration sera augmentée dans le corps. Ils peuvent alors entraîner davantage d'effets indésirables et d'effets secondaires.

La rifapentine quotidienne (RPT) et la rifampicine quotidienne (RIF) sont toutes deux connues pour induire fortement le système enzymatique du cytochrome P450. Le dosage hebdomadaire de la RPT induit également ce système, bien que la durée de l'induction ne soit pas claire lorsqu'elle est administrée chaque semaine, et que la prudence s'impose lors de la prescription de la RPT avec certains médicaments. L'induction et l'augmentation de l'activité de l'enzyme signifient que les niveaux de ces médicaments sont réduits et peuvent donc être inefficaces.

L'isoniazide est également un inhibiteur connu du système cytochrome et peut donc ralentir l'élimination des médicaments co-administrés. Il peut donc ralentir l'élimination des médicaments co-administrés, ce qui peut entraîner une augmentation des effets secondaires. Certaines personnes sont également des acétylateurs lents de l'INH, ce qui signifie qu'elles éliminent l'INH plus lentement. Cela peut entraîner une augmentation des concentrations d'INH et peut potentialiser l'effet sur les enzymes cytochromes<sup>47</sup>.

Comme les deux drogues ont des effets opposés sur le système cytochrome dans certains cas, le degré d'inhibition ou d'induction par chacune d'elles déterminera la direction de l'effet. On pense généralement que la rifapentine est un inducteur plus puissant que l'INH n'est un inhibiteur si les deux médicaments sont administrés.

De même, une interaction médicamenteuse ne signifie pas nécessairement qu'il faut ajuster le dosage ou éviter complètement

l'administration concomitante. Lorsqu'elles sont disponibles, les études pharmacocinétiques peuvent être tenues comme références pour comprendre l'ampleur de l'interaction et de l'effet et si un ajustement de la dose est nécessaire.

L'INH et la RPT peuvent toutes deux entraîner des effets secondaires. En particulier, l'INH peut entraîner des lésions hépatiques, surtout lorsqu'il est administré quotidiennement. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lors de l'utilisation avec d'autres médicaments ayant des effets secondaires similaires afin de ne pas potentialiser l'apparition d'un événement indésirable. Les médicaments courants pour lesquels la prudence est de mise sont l'acétaminophène/paracétamol, l'alcool, l'amoxicilline, la terbinafine, les phénothiazines, les stéroïdes anabolisants doivent être évités pendant le traitement par 3HP

En cas de doute sur une quelconque interaction médicamenteuse, veuillez consulter un pharmacologue.

**Tableau 8: Interactions médicamenteuses possibles avec la rifapentine et l'INH**

Classe de médicaments	La RPT <i>diminue</i> les taux sanguins de	L'INH <i>augmente</i> les taux sanguins de
Anti arythmiques	Disopyramide/Mexilétine/Quinidine/Tocainide	
Antibiotiques	Chloramphénicol/Clarithromycine/Dapsone/Doxycycline/Fluoroquinolones	
Anticoagulants	Warfarine	Warfarine
Anticonvulsivants	Phénytoïne	Phénytoïne, carbamazépine
Antidépresseurs	Amitriptyline/Nortriptyline	Quelques ISRS
Antipaludéens	Quinine, Artemisine	Halofantrine
Antipsychotiques	Halopéridol	Halopéridol, Pimozide
Antiviraux	Antirétroviraux (Ritonavir)	
Antifongiques à base d'azole	Fluconazole, Itraconazole, Kétoconazole	Fluconazole, Itraconazole, Kétoconazole
Barbituriques	Phénobarbital	
Benzodiazépines	Diazépam	Diazépam, Triazolam
Bétabloquants	Propranolol	
Bloqueurs de canaux calciques	Diltiazem/Nifédipine /Verapamil	
Préparations de glycosides cardiaques	Digoxine	

Corticostéroïdes	Prednisone	
Fibres	Clofibrate	
Hypoglycémiant oraux	Sulfonylurées	
Contraceptifs hormonaux	Ethinylestradiol/Levonorgestrel	
Immunosuppresseurs	Cyclosporine/Tacrolimus	
Méthylxanthines	Théophylline	Théophylline
Analgésiques narcotiques	Méthadone	Acétate de lévométhylate
Inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE-5)	Sildenafil	
Médicaments pour la thyroïde	Lévothyroxine	

## 8.1 Interactions avec les antirétroviraux

Le traitement préventif de la tuberculose est crucial pour les personnes vivant avec le VIH. C'est pourquoi il convient d'accorder une attention particulière aux interactions médicamenteuses potentielles avec cette classe de médicaments. L'isoniazide n'a pas d'interactions cliniquement significatives connues avec les médicaments antirétroviraux. La rifapentine, en tant que principe actif du 3HP, présente les interactions et contre-indications suivantes avec les antirétroviraux :

- Efavirenz : Le 3HP peut être co-administrée avec l'émfavirenz sans réduction cliniquement significative des concentrations d'émfavirenz à dose moyenne ou sans suppression virologique, ce qui justifie l'utilisation de la <sup>48</sup>rifapentine avec l'EFV, sans ajustement de dose.<sup>49</sup>
- Dolutégravir : La co-administration de DTG et de 3HP a été bien tolérée, était sûre et ne semble pas nécessiter d'ajustement de la dose de DTG dans une étude récente. Cependant, cette étude a porté sur des patients chez qui les charges virales étaient déjà supprimées.<sup>50</sup> Des études sur l'effet de la co-administration sur les PVVIH nouvellement initiées avec les deux médicaments en même temps sont en cours.
- Atripla (combinaison à dose fixe d'émfavirenz, emtricitabine and ténofovir) : Parmi 12 patients séropositifs suivant un traitement antirétroviral à dose fixe associant l'emtricitabine, le fumarate de ténofovir disoproxil et l'émfavirenz (Atripla), la rifapentine hebdomadaire à une dose de 900 mg a entraîné une réduction minimale (C<sub>min</sub>) de l'émfavirenz et du ténofovir et n'a pas modifié la charge virale du VIH ni le nombre de CD4.<sup>51</sup>
- Le raltégravir et une administration 3HP de rifapentine avec du raltégravir (RAL), se sont avérés sûrs et bien tolérés<sup>52</sup> ; ce qui justifie l'utilisation de la rifapentine avec RAL.<sup>53</sup>

### 8.1.1 Antirétroviraux qui ne peuvent pas être utilisés avec le 3HP

En tant que puissants inducteurs enzymatiques, les rifamycines

peuvent accélérer le métabolisme des médicaments, ce qui entraîne une réduction significative de l'exposition aux médicaments ARV. Les médicaments antirétroviraux courants les plus touchés par l'induction CYP comprennent **tous les inhibiteurs de protéase (IP), y compris le Kaletra (LPV/r)**, et certains ***inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), dont la névirapine.***<sup>54</sup>

### 8.1.2 Interactions avec les médicaments antipaludiques<sup>2</sup>

L'isoniazide n'a pas d'interaction significative connue avec les médicaments antipaludiques actuellement recommandés par l'OMS. La rifapentine, en raison de son effet sur le métabolisme, pourrait potentiellement avoir des interactions avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) recommandées par l'OMS comme traitement de première ligne pour le paludisme à *P. falciparum* non compliqué pour tous les adultes et les enfants. Cette interaction n'a pas été étudiée et les orientations suivantes sont basées sur l'extrapolation d'études sur la rifampicine, qui a des effets similaires.

Les **dernières directives de l'OMS sur le paludisme**, publiées en 2015<sup>55</sup>, reconnaissent les interactions importantes entre les antipaludiques et la **rifampicine** dans la section 5.5 (p. 56) :

*« L'administration concomitante de rifampicine pendant le traitement à la quinine des adultes atteints de paludisme a été associée à une diminution significative de l'exposition à la quinine et à un **taux de recrudescence cinq fois plus élevé**. De même, l'administration concomitante de rifampicine et de **méfloquine** chez des adultes en bonne santé a été associée à une diminution de l'exposition à la **méfloquine trois fois plus importante**. Chez les adultes co-infectés par le VIH et la tuberculose qui étaient traités à la rifampicine, l'administration d'**artéméther + luméfántrine** entraîné une diminution*

---

<sup>2</sup> Adapted from [IMPAACT4TB Clinical Information: Malaria & 3HP, ISBN 978-1-990940-28-6, Version 1, September 2019]

*de l'exposition à l'artéméther de 9 fois, à la dihydroartémisinine de 6 fois et à la luméfantrine de 3 fois.*

*En 2015, l'OMS a conclu qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour modifier les recommandations actuelles de dosage en mg/kg de poids corporel ; cependant, comme ces patients sont à haut risque d'infections recrudescentes, ils devraient être suivis de près ».*

En ce qui concerne le traitement du paludisme dans les groupes à risque particulier, les lignes directrices indiquent que les taux d'échec du traitement sont plus élevés en cas d'hyperparasitémie et, dans certaines régions, en cas de paludisme à falciparum résistant à l'artémisinine et que les patients atteints de paludisme doivent être davantage exposés aux médicaments antipaludiques (durée plus longue des concentrations thérapeutiques) :

. L'OMS reconnaît que l'acceptabilité, la tolérabilité, la sécurité et l'efficacité des traitements ACT augmentés dans des circonstances particulières, y compris le traitement concomitant à la rifampicine, doivent être évalués de toute urgence.<sup>56</sup>

L'**induction du cytochrome P450** par des doses intermittentes de RPT est d'environ 75 à 80 % de l'ampleur de celle provoquée par la RIF. La dose quotidienne de RPT dans l'étude 29B du TBTC a entraîné une plus grande induction de cytochromes qu'avec la RIF<sup>57</sup>, mais la RPT est un inducteur moins puissant lorsqu'elle est administrée chaque semaine ; il est probable qu'elle augmente et diminue au cours de la semaine et qu'elle soit difficile à prévoir.

En l'absence d'informations concernant le 3HP et les antipaludiques, la seule orientation qui peut être offerte actuellement est :

**1. Si un patient reçoit un diagnostic de paludisme, mais n'est pas encore sous TPT, les décisions concernant le lancement d'une TPT doivent être reportées jusqu'à ce que l'épisode de paludisme soit résolu.**

*Justification : si un patient est symptomatique/fébrile à cause du*



*paludisme, alors la tuberculose active ne peut pas être exclue de manière efficace, et donc un traitement TPT ne doit pas être commencé*

**2. Si un patient reçoit un diagnostic de paludisme alors qu'il est sous 3HP, il doit être traité pour le paludisme et faire l'objet d'un suivi clinique conformément aux directives nationales afin de s'assurer que le paludisme est guéri. À ce stade, les preuves disponibles sont insuffisantes pour indiquer que la dose d'ajustement est nécessaire.**

*3. Justification : les conseils de la section de l'OMS sur le paludisme, tels qu'ils figurent dans les directives de l'OMS sur le traitement du paludisme, indiquent que, bien qu'il existe une IM bien comprise pour le traitement de la tuberculose uniquement (et non pour la prévention et le dosage intermittent), le traitement du paludisme peut se poursuivre sans et sans ajustement de la dose.*

**3. Si un patient présente une recrudescence du paludisme alors qu'il est sous 3HP et que le patient doit être retraité pour le paludisme conformément aux directives nationales. Le traitement au 3HP ne doit être suspendu que si le nouveau traitement comprend également un médicament ayant des interactions connues avec les rifamycines. Dans ce cas, le 3HP doit être recommandé une fois que l'épisode de paludisme est résolu.**

*4. Justification : si une IM cliniquement significative est déjà suspectée chez un patient particulier en raison d'un échec du traitement contre le paludisme, le retraitement doit alors tenir compte de l'arrêt du 3HP pendant la durée du retraitement contre le paludisme si l'on utilise des médicaments qui ont une interaction connue avec les rifamycines*

**4. Si un patient répond aux critères de diagnostic du paludisme grave (altération de la conscience, hypoglycémie, bilirubinémie/jaunisse, hémorragie, anémie, insuffisance rénale et parasitémie > 10 %) alors qu'il est sous 3HP, le régime de 3HP doit être suspendu et le patient doit être traité d'urgence conformément aux directives nationales. Le**

**3HP ne doit être recommencé que lorsque l'épisode de paludisme est complètement résolu.**

*Justification : le paludisme grave est associé à une mortalité proche de 100 %, c'est pourquoi tous les efforts doivent être faits pour garantir la réussite du traitement, et tout autre médicament doit être suspendu.*

## **9. SURVEILLANCE CLINIQUE<sup>3</sup>**

### **9.1. Évaluation de base**

#### **Éliminer la tuberculose active**

Tous les patients doivent d'abord être évalués pour détecter les signes et symptômes de la tuberculose active (avant de commencer un traitement de TPT. Une fois que la tuberculose active a été exclue, les patients éligibles doivent être évalués afin de déterminer leur risque d'effets secondaires et le régime à suivre.

#### **Test de base de la fonction hépatique**

Les prestataires doivent envisager au moins un test AST (aspartate aminotransférase) de base, et d'autres tests de la fonction hépatique selon leur jugement clinique, dans les groupes de patients suivants :

- L'infection par le VIH (généralement obtenue en commençant un traitement antirétroviral)
- Consommation quotidienne d'alcool
- Troubles hépatiques, y compris l'hépatite virale
- Période post-partum ( $\leq 3$  mois après l'accouchement)
- Utilisation concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques

Pour les personnes dont les résultats des tests de base sont anormaux, un jugement clinique solide est nécessaire pour s'assurer que les

---

<sup>3</sup>Adapted from [IMPAACT4TB 3HP Adverse Events And Monitoring Schedule, ISBN 978-1-990940-24-8, Version 1, September 2019]

avantages du traitement préventif contre la tuberculose l'emportent sur les risques et qu'un suivi régulier peut être assuré.

**Par contre, les enfants qui sont contacts des cas de TB et étant bien portant et en bonne santé, le test de la fonction hépatique avant TPT n'est pas une condition préalable.** Les prestataires peuvent envisager de mesurer les tests de base de la fonction hépatique chez les enfants et les adolescents vivant avec le VIH, souffrant d'autres troubles hépatiques ou prenant d'autres médicaments hépatotoxiques. Pour les enfants et les adolescents dont les tests de base de la fonction hépatique sont anormaux, il convient de peser les risques et les avantages du 3HP.

## 9.2 Surveillance de routine pour les adultes et les enfants

Les patients qui prennent des TPT doivent être suivis lors de visites mensuelles. L'objectif des visites mensuelles est de dépister les effets secondaires des médicaments, d'évaluer l'observance et de fournir un soutien approprié pour maintenir le patient en toute sécurité en soins jusqu'à la fin du traitement.

### **Dépistage de la tuberculose active**

Même si la tuberculose active a été écartée avant le début du traitement, un patient peut développer une tuberculose active pendant la TPT. Par conséquent, les patients doivent être examinés à chaque visite mensuelle pour détecter les signes et les symptômes de la tuberculose active.

### **Dépistage des symptômes des réactions/interactions médicamenteuses**

Les patients doivent être systématiquement évalués pour les symptômes des réactions aux médicaments fréquemment associés au TPT :

- Hépatotoxicité (tableau 1, avec un accent sur les symptômes précoces)

- Réactions d'hypersensibilité de type grippal ou systémique (tableau 2 ci-dessus)
- Neuropathie périphérique (brûlure, picotement ou engourdissement des mains ou des pieds)

## **Surveillance de routine des enzymes hépatiques**

Pour la plupart des patients, il n'est pas recommandé de procéder à des tests de routine de la fonction hépatique. Les patients présentant un risque plus élevé d'hépatotoxicité (comme décrit ci-dessus) doivent recevoir un AST de base. Si ce test se situe dans les limites normales, aucune autre surveillance de routine n'est nécessaire.

Les patients dont l'AST est élevé avant traitement pourront bénéficier d'une vérification de l'AST ultérieurement si le clinicien le trouve nécessaire (suspicion ou symptômes d'une hépatotoxicité)

Des tests de surveillance supplémentaires peuvent être effectués pour les patients présentant un risque plus élevé d'hépatotoxicité, mais avec une AST de base normale, sur une base individuelle et à la discrétion du clinicien traitant.

## **Évaluer l'adhésion**

Le respect des règles doit être évalué lors de chaque visite de contrôle mensuelle. Le cas échéant, un soutien supplémentaire doit être proposé pour aider le patient à rester en sécurité dans le cadre des soins jusqu'à la fin du traitement. Des conseils détaillés sur ce sujet sont fournis dans la fiche technique IMPAACT4TB intitulée Adhésion.



## 9.4 Effets secondaires/réactions indésirables aux médicaments associés au TPT

### Hépatotoxicité

Les lésions hépatiques, également connues sous le nom d'hépatotoxicité, sont plus souvent dues à l'isoniazide qu'à la rifampentine

10 à 20 % des patients adultes prenant quotidiennement de l'isoniazide, seul ou en association, développent une augmentation asymptomatique des enzymes hépatiques suivie d'un retour à des niveaux normaux malgré la poursuite du traitement. C'est ce que l'on appelle parfois l'adaptation hépatique. Il s'agit d'une réponse physiologique normale et non dangereuse.

Une hépatotoxicité cliniquement significative, définie comme une augmentation des enzymes transaminases à plus de trois fois la limite supérieure de la normale avec symptômes, ou plus de cinq fois sans symptômes, s'est produite chez 0,4 % (4 sur 1000) des patients prenant du 3HP et 1,8 % (18 sur 1000) des patients prenant du 9H dans une étude.

Les facteurs de risque d'hépatotoxicité liés au TPT sont notamment les suivants:<sup>58</sup>

- Âge avancé
- Augmentation des enzymes hépatiques au niveau de base
- Grossesse
- Consommation quotidienne d'alcool
- Maladie hépatique concomitante
- Utilisation simultanée d'autres médicaments hépatotoxiques.

L'hépatite se développe généralement sur une période de quelques jours à quelques semaines. Les premiers symptômes à se manifester sont légers, persistants, insidieux et quelque peu non spécifiques. Plus tard, des symptômes plus typiquement associés à l'hépatite se développent à la suite d'une lésion du foie et d'une cholestase.<sup>59</sup>

**Tableau 10: Symptômes associés avec l'hépatotoxicité**

Premiers symptômes	Symptômes ultérieurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faiblesse</li> <li>• Fatigue et/ou somnolence</li> <li>• Anorexie/perte d'appétit</li> <li>• Fièvre</li> <li>• Nausées ou vomissements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleurs abdominales</li> <li>• Jaunisse (peau et/ou yeux jaunes)</li> <li>• Démangaisons cutanées</li> <li>• Urine de couleur foncée, brune ou bronzée (décoloration plus foncée ou supplémentaire que celle due à la rifapentine)</li> <li>• Selles pâles</li> <li>• Des ecchymoses ou des saignements faciles</li> </ul>

**Tableau 11: Prise en charge de l'hépatotoxicité selon les valeurs de l'AST et de l'ALT**

Grade	AST IU/L	ALT IU/L	Prise en charge
Valeurs normales	5-35	5-40	Pas de contreindication à l'INH
Grade 1	>44	>50	Continuer INH, rassurer le patient, surveiller AST/ALT
Grade 2	>88	>100	Continuer INH, rassurer le patient, surveiller AST/ALT
Grade 3	>175	>200	Arrêter l'INH, étudier les causes possibles et recommencer INH si les valeurs baissent à <200 IU/l
Grade 4	>350	>400	Arrêter l'INH, étudier les causes possibles et recommencer INH si les valeurs baissent à <200 IU/l

## Syndrome grippal et autres réactions d'hypersensibilité systémique

Un syndrome pseudo-grippal consistant en une fièvre ou des frissons, associés à une faiblesse, une fatigue, des douleurs musculaires ou osseuses, une tachycardie ou des palpitations, des bouffées de chaleur, une syncope, des vertiges, des maux de tête, une conjonctivite, des sueurs ou d'autres symptômes similaires, a été associé à l'administration intermittente de Rifamycine.<sup>606162</sup> *Il s'agit d'une réaction médicamenteuse rare, généralement légère à résolution spontanée, et la plupart des patients pourront continuer à prendre du 3HP pour compléter le traitement préventif.*

Des symptômes correspondant à ce syndrome grippal ont été signalés chez environ 3 à 4 % des patients prenant du 3HP dans des études randomisées et non randomisées<sup>63</sup>. D'autres syndromes d'hypersensibilité systémique ont été signalés chez environ 1 % des patients dans une étude, notamment des symptômes cutanés (éruption, démangeaison ou gonflement des lèvres ou du visage - les plus fréquents), respiratoires (toux, douleurs thoraciques), gastro-intestinaux ou autres symptômes divers. Dans d'autres études sur le 3HP, aucune réaction de ce type n'a été signalée. Les réactions de type grippal et autres réactions d'hypersensibilité sont généralement légères, se limitent d'elles-mêmes dans les 24 heures et ne se reproduisent pas de manière fiable lors d'une nouvelle exposition au 3HP. Ces réactions se sont produites le plus souvent après 3-4 doses de 3HP, et sont associées à la race blanche, au sexe féminin, à l'âge > 35 ans et à un IMC inférieur.<sup>64</sup>

Rarement, ces réactions peuvent être plus graves, impliquant une hypotension ou une syncope, et dans de très rares cas nécessitant une hospitalisation. Dans une étude incluant des patients prenant du 3HP, des réactions graves ont été signalées pour 0,3 % des participants (3 sur 1000).<sup>3</sup>



**Tableau 12: Symptômes des réactions de type grippal ou d'hypersensibilité**

Syndrome	Symptômes	Fréquence
Grippal	Fièvres ou frissons PLUS Faiblesse, fatigue, douleurs musculaires ou osseuses, tachycardie ou palpitations, bouffées de chaleur, syncope, vertiges, maux de tête, conjonctivite, sueurs, autres symptômes similaires.	3-4 %
Cutané	Éruption cutanée, démangeaisons, gonflement du visage ou des lèvres (angioœdème), anaphylaxie.	<1 %
Gastro-intestinal	Nausées, vomissements, douleurs abdominales.	Rare
Respiratoire	Essoufflement, bronchospasme.	Rare
Hypersensibilité sévère	Hypotension, tachycardie, syncope, bronchospasme, anaphylaxie.	Très rare (<0,3 %)

### **Neuropathie périphérique**

La neuropathie est associée à l'utilisation quotidienne d'isoniazide, elle n'a pas été signalée comme un effet indésirable (EI) spécifique dans les études sur le 3HP. La pyridoxine (B6), si elle est disponible, peut être administrée pour minimiser le risque de neuropathie périphérique chez les personnes les plus à risque.

**Tableau 13: Prise en charge de la neuropathie et arthralgies**

	Neuropathie Périphérique	Arthralgies	Prise en charge
Grade 1	Paresthésies, douleur minime	Douleurs articulaires	Continuer INH, rassurer le patient. Rajouter de la pyridoxine et analgésiques
Grade 2	Paresthésies, douleur modérée	Douleurs avec limitation fonctionnelle modérée	Continuer INH, rassurer le patient. Rajouter de la pyridoxine et analgésiques
Grade 3	Paresthésies douleurs sévères	Douleur avec limitation fonctionnelle sévère	Arrêter INH, rassurer le patient. Rajouter de la pyridoxine et analgésiques. Recommencer l'INH que si les symptômes s'arrêtent dans les 2 semaines
Grade 4	Douleurs insupportable et limitations fonctionnelles		Arrêter INH, rassurer le patient. Rajouter de la pyridoxine et analgésiques. Recommencer l'INH que si les symptômes s'arrêtent.

## Comparaison des effets indésirables entre les régimes TPT

**Tableau 14: Taux comparatifs des effets indésirables pour différents traitements de TPT.**

	3HP	3-4HR	6H	9H
Tout effet indésirable (EI) (lié au traitement ou non)	11,5 %	29,7 %	36,1 %	17,6 %
Retraits dus aux EI	1,7 %	2,2 %	3,8 %	6,4 %
Réactions de type grippal et/ou d'hypersensibilité systémique	3,8 %	s/o	s/o	0,5 %
Hépatotoxicité	1 %	6,8 %	2,7 %	5,6 %

### Effets indésirables des médicaments chez les enfants

#### Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité est rarement signalée chez les enfants sous TPT. Elle se produit chez environ 1 % des enfants qui suivent un traitement préventif à l'isoniazide. Dans une étude randomisée comparant des enfants traités par le 3HP et un nombre limité d'études programmatiques du 3HP chez les enfants, aucun cas d'hépatotoxicité n'a été constaté<sup>65</sup>.

Jusqu'à 10 % des enfants qui prennent de l'isoniazide seule peuvent présenter des élévations des enzymes hépatiques qui n'entraînent pas de maladie cliniquement significative. Il n'est pas recommandé de procéder à une surveillance de routine en laboratoire pour détecter l'hépatotoxicité chez les enfants. Une maladie cliniquement significative est par définition symptomatique. Les enfants atteints d'hépatotoxicité se présentent le plus souvent de façon subaiguë avec le développement d'un manque d'appétit, de nausées, de vomissements et/ou de douleurs abdominales qui persistent et s'aggravent avec le temps. Plus tard, une sensibilité hépatique, une hépatomégalie et un ictère se développent. Si l'hépatotoxicité induite par le médicament est identifiée à temps et que les médicaments sont arrêtés, il n'y a généralement pas de séquelles permanentes.

## **Syndrome grippal et autres réactions d'hypersensibilité systémique**

Les réactions de type grippal et autres réactions d'hypersensibilité systémique étaient tout aussi rares chez les enfants. Des symptômes correspondant à un syndrome grippal ont été signalés chez environ 0,6 % des patients prenant du 3HP dans une étude randomisée. D'autres syndromes d'hypersensibilité systémique ont été signalés chez environ 1 à 2 % des patients de cette étude, notamment des symptômes cutanés (éruptions, démangeaisons ou vésicules orales) ou gastro-intestinaux. Dans de petites études programmées sur le 3HP chez les enfants, aucune réaction d'hypersensibilité de ce type n'a été signalée.

Comme chez les adultes, les réactions d'hypersensibilité sont généralement légères, autolimitées (durée < 24 heures), et ne se reproduisent pas de manière fiable lors d'une nouvelle exposition au 3HP. Les réactions plus graves sont considérées comme rares, aucune hospitalisation, aucun événement mettant la vie en danger, aucune incapacité ou dommages permanents n'a été constaté dans l'essai pédiatrique du 3HP.

## **Neuropathie périphérique**

Les enfants et les adolescents vivant avec le VIH et ceux qui souffrent de malnutrition peuvent être exposés à un risque élevé de neuropathie périphérique. Les mères qui allaitent, les PVVIH, les personnes atteintes de diabète, d'insuffisance rénale, de dépendance chronique à l'alcool et de malnutrition ont un risque plus élevé de développer une neuropathie périphérique. Lorsqu'elle est disponible, la vitamine B6 devrait être utilisée pour réduire ce risque. L'initiation du TPT ne doit pas être retardée si la vitamine B6 n'est pas disponible.

Les personnes recevant un TPT n'ont pas de maladie active et leur risque d'effet indésirable pendant le traitement doit donc être minimisé. Cela peut être réalisé par une évaluation minutieuse du patient avant de commencer le 3HP et par un suivi de routine pendant le traitement.

## 9.5 Prise en charge des effets secondaires dus aux médicaments du TPT chez les adultes et les enfants

Les réactions graves aux médicaments doivent être immédiatement référées vers un niveau de soins approprié. Les signes et symptômes de réactions graves aux médicaments qui peuvent survenir pendant la prise de TPT sont

- Troubles circulatoires (hypotension, tachycardie, syncope)
- Troubles respiratoires (bronchospasme, respiration sifflante, douleurs thoraciques, tachypnée, syncope)
- Hypersensibilité de type I (anaphylaxie, angioœdème)
- Réactions cutanées sévères (éruption avec cloques, vésicules ou atteinte des muqueuses)

Le tableau ci-dessous résume la prise en charge des réactions aux médicaments qui peuvent survenir pendant le traitement à l'INH ou à la rifapentine. Si le symptôme n'est pas clair ou s'il est associé à une TPT, le patient doit être immédiatement orienté vers un niveau de soins supérieur.

Tableau 15: Prise en charge suggérée de certaines réactions aux médicaments

Réaction/symptôme	Prise en charge
<i>Réactions de type grippal ou d'hypersensibilité systémique</i>	
Hypersensibilité grave ou réactions cutanées, y compris l'angioœdème et l'anaphylaxie	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Interrompre le TPT</li><li>2. Fournir des soins de soutien urgents</li><li>3. Renvoi pour évaluation et gestion supplémentaires, le cas échéant</li></ol>

<p>Syndrome grippal (léger/modéré) OU Réactions cutanées légères (éruption, démangeaisons) OU Réactions gastro-intestinales OU Réactions respiratoires</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrompre le TPT</li> <li>2. Proposer des traitements auxiliaires pour la gestion des symptômes, le cas échéant <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Antihistaminiques (diphénhydramine, loratadine, etc.)</li> <li>b. Antiémétiques, antidiarrhéiques ou ORS</li> <li>c. Bronchodilatateurs</li> <li>d. Stéroïdes</li> </ol> </li> <li>3. Surveiller les symptômes</li> <li>4. Si les symptômes disparaissent, administrer de nouveau le 3HP à la dose suivante</li> </ol>
<p><i>Hépatotoxicité</i></p>	
<p>Tout symptôme d'hépatite se développe pendant la prise de 3HP</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrompre le TPT</li> <li>2. Évaluer les autres causes des symptômes (gastro-entérite, etc.)</li> <li>3. Test AST (autres tests de la fonction hépatique à la discrétion du prestataire)</li> </ol>
<p>AST &lt;3x la valeur supérieure normale (ULN)  (Le test peut avoir été effectué chez un patient présentant des symptômes ou avec un AST de base élevé)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Continuer TPT</li> <li>2. Surveiller les symptômes</li> <li>3. Réévaluer les facteurs de risque</li> <li>4. Vérifier à nouveau l'AST si les symptômes ne disparaissent pas</li> </ol>
<p>AST ≥ 3x ULN avec tout symptôme d'hépatite OU AST ≥ 5x ULN</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrompre le TPT</li> <li>2. Surveiller l'AST et les symptômes</li> <li>3. Réévaluer les facteurs de risque</li> </ol> <p>Administrer de nouveau le TPT si les</p>

	symptômes disparaissent et l'AST <3x ULN
AST ≥ 10x ULN <i>OU</i> Symptômes d'une hépatite grave <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jaunisse</li> <li>• Urine foncée</li> <li>• Douleurs abdominales</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrompre le 3HP</li> <li>2. Soins de soutien</li> <li>3. Surveiller les tests de la fonction hépatique</li> </ol>
<i>Autres AE</i>	
Signes ou symptômes de la tuberculose active <i>OU</i> Diagnostic et traitement du paludisme <i>OU</i> Diagnostic et traitement d'autres maladies aiguës	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrompre le TPT</li> <li>2. Rechercher et traiter la tuberculose active, le paludisme ou toute autre maladie aiguë</li> <li>3. Ne poursuivre le TPT qu'après la fin du traitement de la maladie aiguë et la disparition des symptômes</li> </ol>
Grossesse	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrompre le 3HP si c'était le régime prescrit</li> <li>2. Evaluer les options disponibles afin de pouvoir compléter une TPT à l'isoniazide</li> </ol>

Les effets indésirables des médicaments doivent être signalés à l'aide de la fiche individuelle TPT. Cette information sera collectée et analysée par la suite.



## 10. PRESTATION DE SERVICES DIFFÉRENCIÉS EN MATIÈRE DE VIH

- Les approches de Prestation de Services Différenciés (DSD) pour les PVVIH stabilisées devraient réduire la surpopulation des cliniques de TAR, améliorer la qualité des soins, améliorer les taux d'adhésion et de suppression virale, et accroître la commodité pour les personnes. En principe, la DSD devrait permettre un soutien et une éducation appropriés sur les événements indésirables potentiels, la tolérabilité et l'importance de l'achèvement du traitement, tous les services recommandés pour la tuberculose doivent être intégrés dans ces modèles de prestation de services et les mécanismes existants pour examiner la qualité des services d'ART doivent être exploités pour contrôler la mise en œuvre des services de dépistage intensifié de la tuberculose (CIF) et de TPT. Les interventions suivantes doivent être envisagées pour le traitement de la tuberculose dans le cadre de tous les programmes DSD.
- Tous les services recommandés pour la tuberculose et le VIH offerts aux personnes vivant avec le VIH - y compris le dépistage régulier de la tuberculose, l'orientation vers un diagnostic lorsque des symptômes de tuberculose sont constatés et le TPT si la tuberculose est exclue - doivent être effectués à intervalles réguliers (au moins une fois par trimestre)
- Le TPT peut être commencé pendant l'évaluation pré-ART ou avant de commencer les rendez-vous espacés dans le cadre du DSD, en particulier pour les traitements courts (1HP) ou au moment de la visite de suivi au centre de santé si des traitements plus longs (6H, 4R, 3HR, 3HP) sont mis en œuvre conformément aux directives nationales



## 11. ÉTHIQUE ET TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA TUBERCULOSE

Il a été démontré que le traitement préventif de la tuberculose permet de sauver des vies en prévenant la tuberculose dans les populations à haut risque. Cependant, il convient de noter que le traitement préventif contre la tuberculose, comme la plupart des traitements préventifs, est proposé aux personnes qui ne sont pas actuellement malades. Par conséquent, les risques et les avantages doivent être soigneusement pris en compte pour garantir la bienfaisance et éviter de faire du mal. C'est particulièrement le cas dans les milieux où le dépistage de l'infection tuberculeuse latente n'est pas effectué, et donc certaines personnes à qui l'on proposera un TPT n'en auront peut-être pas besoin. Dans les milieux à forte incidence, le TPT peut modifier la trajectoire de l'épidémie de tuberculose, améliorant ainsi les résultats sanitaires pour la population dans son ensemble. Ce n'est pas nécessairement le cas dans les milieux à faible incidence. Enfin, bien que la grossesse soit un état particulier et comporte des risques pour la mère et l'enfant à naître, il est important de continuer à offrir aux femmes enceintes les mêmes traitements et avantages de traitement pour protéger leur santé, tout en veillant à ce qu'aucun préjudice ne soit causé au fœtus.

## 12. REFERENCES

- <sup>i</sup> STOP TB partnership: UNLHM targets and commitments. Accessed on 20 August 2020 at [http://www.stoptb.org/assets/documents/global\\_advocacy/unhlm/UNHLM\\_Targets&Commitments.pdf](http://www.stoptb.org/assets/documents/global_advocacy/unhlm/UNHLM_Targets&Commitments.pdf)
- <sup>2</sup> World Health Organisation. Tuberculosis country profiles 2019. Accessed at [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/?inputs=&lan=%22EN%22&main\\_tabs=%22tpt\\_tab%22](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?inputs=&lan=%22EN%22&main_tabs=%22tpt_tab%22) on November 15 2020
- <sup>3</sup> National PLHIV estimates are from the 2019 EPP Spectrum estimates
- <sup>4</sup> World Health Organization. HIV country profiles accessed at [https://www.who.int/hiv/data/Country\\_profile\\_Rwanda.pdf?ua=1](https://www.who.int/hiv/data/Country_profile_Rwanda.pdf?ua=1) on November 1, 2020
- <sup>5</sup> Stop TB partnership. UNHLM 2018 T B Prevention targets. Accessed at [http://www.stoptb.org/assets/documents/global\\_advocacy/unhlm/PTTargets\\_November\\_2019.pdf](http://www.stoptb.org/assets/documents/global_advocacy/unhlm/PTTargets_November_2019.pdf) on 30 October 2020
- <sup>6</sup> World Health Organization Global tuberculosis report 2019 Accessed on November 15 2020 at [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
- <sup>7</sup> Organisation mondiale de la santé The End TB strategy: Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Accessed on 10 August 2020 at [http://www.who.int/tb/post2015\\_strategy/en/](http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/)
- <sup>8</sup> Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, et al. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349(August) pg4643
- <sup>9</sup> World Health Organization. WHO Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (second edition). 2014. Accessed on 10 August 2020 at [http://www.who.int/tb/publications/childtb\\_guidelines/en/](http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/)
- <sup>10</sup> World Health Organization. Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018.

---

<http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>  
(accessed 2018 Mar 3)

<sup>11</sup> WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0. Accessed at <https://www.who.int/publications-detail/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>

<sup>12</sup> National PLHIV estimates are from the 2019 UNAIDS EPP Spectrum estimates

<sup>13</sup> Rwanda biomedical center – IHDP: Tuberculosis and lung disease national strategic plan 2019-2024

<sup>14</sup> Girardi E, Raviglione MC, Antonucci G, Godfrey-Faussett P, Ippolito G. Impact of the HIV epidemic on the spread of other diseases: the case of tuberculosis. *AIDS*. 2000;14(3):S47–S56.

<sup>15</sup> Wang H, Wolock TM, Carter A, et al. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2015: The Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet HIV*. 2016;3:e361-87

<sup>16</sup> Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;41(1):140–56.

<sup>17</sup> World Health Organization. Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018. <http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>  
(accessed 2018 Mar 3)

<sup>18</sup> Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane HIV/AIDS Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010 Jan 20 [cited 2019 Jul 29]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000171.pub3>

- 
- <sup>19</sup> The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):808–22. 22.
- <sup>20</sup> 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 Nov;5(11):e1080–9.
- <sup>21</sup> Bruins WS, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis*. 2017 Mar 4;49(3):161–9.
- <sup>22</sup> Madhi SA, Nachman S, Violari A, Kim S, Cotton MF, Bobat R, et al. Primary Isoniazid Prophylaxis against Tuberculosis in HIV-Exposed Children. *N Engl J Med*. 2011 Jul 7;365(1):21–31.
- <sup>23</sup> Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007 Jan 20;334(7585):136
- <sup>24</sup> Frigati LJ, Kranzer K, Cotton MF, Schaaf HS, Lombard CJ, Zar HJ. The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting. *Thorax*. 2011 Jun 1;66(6):496–501
- <sup>25</sup> Getahun H, Sculier D, Sismanidis C, Grzemska M, Raviglione M. Prevention, Diagnosis, and Treatment of Tuberculosis in Children and Mothers: Evidence for Action for Maternal, Neonatal, and Child Health Services. *J Infect Dis*. 2012 May 15;205(suppl 2):S216–27.
- <sup>26</sup> Taylor AW, Mosimaneotsile B, Mathebula U, Mathoma A, Moathlodi R, Theebetsile I, et al. Pregnancy Outcomes in HIV-Infected Women Receiving Long-Term Isoniazid Prophylaxis for Tuberculosis and Antiretroviral Therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013; 2013:1–5.
- <sup>27</sup> Kalk EK, Heekes A, Mehta U, de Waal R, Jacob N, Cohen K, et al. Programmatic review of safety and effectiveness of isoniazid preventive

---

therapy in HIV-infected pregnant women on ART in routine care. *Reproductive Toxicology*. 2018 Sep;80:155

28 Salazar-Austin N, Cohn S, Lala S, Waja Z, Dooley KE, Hoffmann CJ, et al. Isoniazid Preventive Therapy and Pregnancy Outcomes In HIV-Infected Women in the Tshepiso Cohort. *Clin Infect Dis*. 2019 Oct 21; ciz1024.

29 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 Oct 3;381(14):1333–46

30 Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesselning AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Nov 1;18(11):1292–8

31 Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA. *Emerg Infect Dis*. 2015 Mar;21(3):500–3.

32 Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. Treatment for ITL in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009–2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Aug 1;18(8):912–8.

33 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 May;109(5):765–71.

34 . Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2014 Aug;384(9944):682–90.

35 Mahomed H, Hawkrigde T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, et al. The Tuberculin Skin Test versus QuantiFERON TB Gold® in Predicting Tuberculosis Disease in an Adolescent Cohort Study in South Africa. Pai M, editor. *PLoS ONE*. 2011 Mar 29;6(3):e17984

36 McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WDF, Stevens WS, et al. High incidence of latent tuberculous infection among South African health

---

workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 Jun;19(6):647–53.

37 Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N, et al. Quantitative IFN- $\gamma$  and IL-2 Response Associated with Latent Tuberculosis Test Discordance in HIV-infected Pregnant Women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Jun 15;193(12):1421–8

38 Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of IDR/MANTOUX and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. *PLoS ONE.* 2017 Jan 6;12(1):e0169539.

39 . Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P, et al. Interferon- $\gamma$  Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Healthcare Workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Dec 3;131203133239003

40 Madhukar Pai, a Claudia M. Denking, a,b Sandra V. Kik, a Molebogeng X. Rangaka, c Alice Zwerling, d Olivia Oxlade, e John Z. Metcalfe, f Adithya Cattamanchi, f David W. Dowdy, d Keertan Dheda, g Niaz Banaeih Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection January 2014 *Clinical microbiology reviews* 27(1):3-20

41 Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults with HIV Infection. *N Engl J Med.* 2011 Jul 7;365(1):11–20.

42 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 Jun;30(10):1607–15.

43 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 Dec 8;365(23):2155–66.

44 Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for Preventing Tuberculosis in Children and Adolescents: A

---

Randomized Clinical Trial of a 3-Month, 12-Dose Regimen of a Combination of Rifapentine and Isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015 Mar 1;169(3):247.

45 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 Mar 14;380(11):1001–11.

46 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 Aug 15;167(4):248

47 Desta Z1, Soukhova NV, Flockhart DA. Inhibition of cytochrome P450 (CYP450) isoforms by isoniazid: potent inhibition of CYP2C19 and CYP3A. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Feb;45(2):382-92.

48 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* 2015,61:1322-7

49 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed on 18 Feb 2019

50 Dooley KE, Churchyard GJ, Savic RM, Gupte A, Marzinke MA, Zhang N et al. Safety & PK of weekly rifapentine/isoniazid (3HP) in adults with HIV on dolutegravir. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle 2019, abstract 80LB.

51 Farenc C, Doroumian S, Cantalloube C, Perrin L, Esposito V, Cierien-Puiseux I, et al. Rifapentine Once-Weekly Dosing Effect On Efavirenz, Emtricitabine and Tenofovir PKs. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA; 2014.

52 Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JA, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69:1079-85.

---

53 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed on 18 Feb 2019

54 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed on 18 Feb 2019

55 Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

56 WHO. Guidelines for the treatment of malaria, 3rd edition. 2015

57 Dooley K. CYP3A Induction by Rifampin and Rifapentine: Which Drug and Dose Does It Best? In: 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of Tuberculosis Drugs. Chicago, IL; 2011.

58 World Health Organization. Latent TB Infection : Updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. Geneva; 2018. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>

59 National Institutes of Health. Acute Hepatitis [Internet]. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. 2019 [cited 2019 Jun 11]. Available from: [https://livertox.nlm.nih.gov/Phenotypes\\_acutehepatitis.html](https://livertox.nlm.nih.gov/Phenotypes_acutehepatitis.html)

60 Parking AA, Shah BH. Flu like syndrome with rifampicin pulse therapy. Indian J Lepr. 1989 Apr;61(2):209–10.

61 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 Mar 25;1(5803):765–71.



---

62 Dooley KE, Savic RM, Park J-G, Cramer Y, Hafner R, Hogg E, et al. Novel Dosing Strategies Increase Exposures of the Potent Antituberculosis Drug Rifapentine but Are Poorly Tolerated in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Jun;59(6):3399–405.

63 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. *Pharmaco epidemiology and Drug Safety.* 2018 Jun;27(6):557–66.

64 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 Aug 15;61(4):527–35.

65 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;365:2155-2166.