

TRAITEMENTS DE QUATRE MOIS POUR LA TUBERCULOSE PHARMACO-SENSIBLE

Un guide de plaidoyer pour le NFM4

Après des décennies d'attente, il existe enfin des schémas thérapeutiques de 4 mois pour le traitement de la tuberculose pharmaco-sensible (DS-TB), étayés par des essais randomisés et contrôlés, et approuvés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'un de ces schémas est destiné aux enfants atteints de formes non graves de tuberculose (la plupart des enfants ont ce type de tuberculose). L'autre schéma thérapeutique est destiné aux adultes et aux adolescents et sa mise en œuvre n'est pas limitée par la gravité de la maladie. Nous examinons ici les deux schémas thérapeutiques de 4 mois pour la DS-TB et ce que les défenseurs doivent savoir pour demander leur inclusion urgente dans les plans stratégiques nationaux et les propositions de financement soumises au Fonds mondial dans le cadre du NFM4.

Schéma thérapeutique « SHINE » de quatre mois pour les enfants atteints de formes non graves de DS-TB

Les [Directives de l'OMS](#) stipulent que chez « les enfants et les adolescents âgés de 3 mois à 16 ans atteints de tuberculose non grave (sans suspicion ni signe de tuberculose MDR/RR-TB), un schéma thérapeutique de 4 mois (2HRZ(E)/2HR) doit être appliqué . » Il s'agit d'une recommandation forte basée sur une certitude modérée des données probantes. Les preuves étayant cette recommandation proviennent de l'approche novatrice et pragmatique de l'[essai SHINE](#), l'un des seuls essais spécifiquement menés pour les enfants atteints de tuberculose cliniquement diagnostiquée. C'est ainsi que la plupart des enfants sont diagnostiqués dans des contextes réels. Le schéma thérapeutique SHINE utilise des formulations adaptées aux enfants que les pays utilisent déjà dans le schéma standard de six mois :

des combinaisons dispersibles à dose fixe d'isoniazide, de rifampicine avec ou sans pyrazinamide (HRZ/HR), parfois administrées sous la forme d'un comprimé dispersible autonome d'éthambutol (E). L'étude SHINE a randomisé 1 204 enfants provenant de sites en Ouganda, en Zambie, en Afrique du Sud et en Inde, dont la tuberculose répondait à la définition de « maladie non grave » pour qu'ils reçoivent soit le schéma thérapeutique antituberculeux standard de 6 mois, soit une version de 4 mois, avec une interruption de 2 mois de la phase de continuation. Le schéma thérapeutique SHINE de 4 mois s'est avéré non inférieur au schéma de 6 mois, avec un taux de réussite de 97 %. La maladie non grave dans l'étude a été identifiée par microscopie de frottis et radiographie pulmonaire. L'éthambutol a été inclus dans les 2 premiers mois de traitement pour tous les enfants séropositifs et s'il faisait partie du traitement standard de la tuberculose DS-TB pour les enfants du pays.

Ces résultats enthousiasmants devraient conduire à l'adoption rapide de ce schéma thérapeutique de 4 mois pour les enfants, d'autant plus qu'aucun nouveau médicament ou comprimé combiné n'est nécessaire. La clé, cependant, sera de s'assurer qu'il existe une stratégie pour diagnostiquer les enfants atteints d'une maladie non grave (voir les stratégies dans les arguments clés ci-dessous). Les programmes nationaux doivent développer cette approche et enregistrer la répartition de la gravité de la maladie chez les enfants afin de faciliter la planification et la prévision de la mise en œuvre du schéma thérapeutique SHINE de 4 mois pour les enfants atteints de DS-TB non grave à l'avenir.

Arguments et messages clés à faire valoir dans le dialogue national sur SHINE

Argument contre : « Conformément aux recommandations de l'OMS pour le diagnostic de la tuberculose, notre établissement n'utilise plus la microscopie de frottis. »

Réponse : « La microscopie de frottis n'est pas nécessaire pour identifier une maladie non grave ; en fait, il ne faut pas s'y fier pour diagnostiquer la tuberculose chez les enfants, car la microscopie de frottis donne de mauvais résultats chez les enfants. Les pays utilisant Xpert ou Xpert Ultra doivent considérer qu'une lecture de « négatif », « trace », « très faible » ou « faible » équivaut à un frottis négatif. Le manuel opérationnel de l'OMS propose d'autres stratégies de mise en œuvre dans les contextes qui n'utilisent plus la microscopie de frottis pour compléter le diagnostic de la tuberculose chez les enfants. »

Argument contre : « Notre environnement n'a pas ou peu accès aux rayons X. »

Réponse : « Contrairement à la microscopie de frottis, la radiographie est un outil de diagnostic précieux pour les enfants atteints de tuberculose et devrait être fournie gratuitement à tous les patients pédiatriques potentiellement atteints de tuberculose. Néanmoins, l'utilisation du schéma thérapeutique de 4 mois ne dépend pas de la radiographie. L'OMS indique que les enfants peuvent commencer à suivre le schéma thérapeutique de 4 mois à condition que : 1) ils ne présentent pas de symptômes nécessitant une hospitalisation ; 2) ils ne présentent pas de symptômes de tuberculose extra-pulmonaire au-delà d'une lymphadénopathie périphérique ; 3) leurs symptômes disparaissent complètement à la fin du premier mois de traitement ; et 4) à la fin des 4 mois, l'enfant se porte bien, notamment avec un état nutritionnel normal. Le traitement peut être prolongé au-delà de 4 mois si les jalons du traitement ne sont pas atteints. Pour plus d'informations sur la distinction entre les maladies non graves et les maladies graves, consultez le manuel opérationnel de l'OMS.

Argument contre : « Nous ne savons pas comment établir des prévisions pour ce schéma thérapeutique. »

Réponse : « Les pays doivent prévoir de commander des médicaments de première ligne pour les enfants atteints de DS-TB comme ils le font habituellement, et toute combinaison supplémentaire de comprimés HR économisée grâce à la mise en œuvre de ce schéma thérapeutique peut être administrée en traitement préventif (3HR : trois mois d'isoniazide et de rifampicine au quotidien sont recommandés par l'OMS comme traitement préventif de la tuberculose chez les enfants). Les pays doivent collecter des informations sur les proportions d'enfants atteints d'une forme non grave de la maladie afin d'établir des prévisions pour l'avenir. »

Argument contre : « Mais qu'en est-il des enfants de plus de 12 ans ? »

Réponse : « Les enfants de plus de 12 ans qui pèsent plus de 40 kg peuvent être traités avec le schéma thérapeutique de 4 mois contenant de la rifapentine décrit ci-dessous. S'ils ont entre 12 et 16 ans et que leur maladie n'est pas grave, ils peuvent bénéficier de l'un ou l'autre de ces schémas. »

Argument contre : « Nous devons reproduire l'essai SHINE dans notre population/pays. »

Réponse : « L'essai SHINE est une étude bien conçue et menée auprès d'une population hétérogène ; il fournit un niveau de preuve élevé. En fait, la recommandation de l'OMS d'utiliser le schéma thérapeutique SHINE est rare en ce sens qu'il s'agit d'une recommandation forte ; c'est l'une des seules recommandations fortes des directives de l'OMS sur le traitement de la tuberculose. Les pays ne doivent pas reproduire l'essai, mais plutôt se concentrer sur les facteurs qui peuvent favoriser une mise en œuvre optimale.

Schéma thérapeutique de quatre mois contenant de la rifapentine pour les adultes et les adolescents atteints de tuberculose DS-TB

Les [Directives de l'OMS](#) précisent que « Les personnes âgées de 12 ans ou plus atteintes de tuberculose pulmonaire pharmaco-sensible peuvent suivre un schéma thérapeutique de 4 mois d'isoniazide, de rifapentine, de moxifloxacine et de pyrazinamide (2HPMZ/2HPM). Il s'agit d'une recommandation conditionnelle basée sur une certitude modérée des données probantes. Les preuves à l'appui de cette recommandation de l'OMS proviennent —de— la [TBTC Study 31/ACTG 5349](#), un essai randomisé et contrôlé mené auprès de 2 343 personnes de 13 pays différents.

L'essai a révélé que le schéma thérapeutique de 4 mois contenant de la rifapentine et de la moxifloxacine était non inférieur au schéma standard de 6 mois pour la tuberculose DS-TB. Le schéma thérapeutique de 4 mois consistait en 8 semaines de prise quotidienne d'isoniazide, de rifapentine, de moxifloxacine et de pyrazinamide, suivies de 9 semaines supplémentaires de prise quotidienne d'isoniazide, de rifapentine et de moxifloxacine. Ce schéma a rapporté un taux de réussite de 88 % contre 90 % avec le schéma standard de 6 mois pour la tuberculose DS-TB. L'essai incluait des personnes vivant avec le VIH et n'a détecté aucune différence significative dans les performances ou l'innocuité du schéma thérapeutique de 4 mois dans cette population, bien que le nombre de participants ait été très faible, avec seulement 194 personnes vivant avec le VIH.

Arguments et messages clés à faire valoir dans le cadre du dialogue national sur le schéma thérapeutique de 4 mois contenant de la rifapentine

Argument contre : « Pourquoi devrions-nous mettre en œuvre ce schéma puisqu'il n'a reçu qu'une recommandation conditionnelle ? »

Réponse : « La recommandation était conditionnelle en fonction de considérations telles que la faisabilité, l'acceptabilité et l'équité, et non en raison de la qualité des preuves. Les preuves étaient convaincantes, mais le comité d'orientation a pris en compte d'autres facteurs de mise en œuvre (tels que les coûts des médicaments et des schémas thérapeutiques ainsi que la disponibilité des CDF) pour formuler la recommandation. Cependant, bon nombre de ces problèmes seront résolus ou surmontés avec une utilisation accrue du schéma thérapeutique. »

Argument contre : « La rifapentine est trop chère. Le schéma thérapeutique de 4 mois contenant de la rifapentine est plus cher que le schéma de 6 mois. »

Réponse : « Bien que certains des coûts de médicaments pour le schéma thérapeutique contenant de la rifapentine soient plus élevés, cela devrait être temporaire et le Fonds mondial est prêt à payer pour ce schéma. La [Note d'information sur la tuberculose pour la période d'allocation 2023-2025](#) du Fonds mondial encourage les candidats à envisager plusieurs interventions prioritaires, notamment le schéma thérapeutique de 4 mois contenant de la rifapentine. Une concurrence et des volumes accrus feront baisser le prix de la rifapentine et le coût du schéma thérapeutique contenant de la rifapentine. Les programmes de lutte contre la tuberculose doivent envisager des compromis entre les coûts temporairement plus élevés des médicaments et la durée plus courte du traitement, qui permet d'économiser des ressources humaines et d'autres avantages potentiels. Améliorer la qualité des soins en raccourcissant le traitement des personnes atteintes de tuberculose est un investissement qui en vaut la peine.

Argument contre : « Le nombre de comprimés quotidiens pour le schéma thérapeutique de 4 mois contenant de la rifapentine est trop élevé ».

Réponse : « Avec les nouvelles formulations de rifapentine, le nombre de comprimés quotidiens pour le schéma thérapeutique contenant de la rifapentine est de neuf, ce qui peut être inacceptable pour certains patients atteints de tuberculose. L'excellent taux d'adhésion au traitement observé parmi les 791 participants randomisés pour bénéficier du schéma thérapeutique contenant de la rifapentine en utilisant des formulations qui exigeaient que les participants prennent jusqu'à 13 comprimés par jour dans l'essai de phase III devrait cependant rassurer les programmes de lutte contre la tuberculose en ce qui concerne la faisabilité. Les futures combinaisons à dose fixe peuvent rapprocher le nombre de comprimés quotidiens de celui du schéma thérapeutique standard de six mois, mais les programmes doivent démontrer leur volonté de mettre en œuvre ce schéma et exiger ces formulations afin d'inciter les fournisseurs à accélérer leur développement et leur mise sur le marché. »

Argument contre : « Pourquoi ne pas garder la fluoroquinolone (c'est-à-dire la moxifloxacin) pour la tuberculose pharmaco-résistante ?

Réponse : « Les personnes qui vivent actuellement avec la tuberculose doivent se voir proposer le traitement le plus efficace possible et leurs soins ne devraient pas être compromis en raison de préoccupations pour des populations « futures » théoriques. Il est vrai que les fluoroquinolones jouent un rôle important dans le traitement de la tuberculose résistante à la rifampicine, mais elles jouent également un rôle important dans le traitement de la tuberculose pharmaco-résistante. L'essai n'a pas démontré que les taux de résistance aux fluoroquinolones augmentaient avec l'utilisation de ce schéma thérapeutique, et la meilleure façon de prévenir la sélection de la résistance est de soutenir les personnes sous traitement et d'exclure la résistance aux médicaments du schéma avant de l'appliquer. Les combinaisons à dose fixe peuvent également contribuer à prévenir l'acquisition de la résistance. »

Argument contre : « Devons-nous effectuer des tests de résistance à la rifampicine et aux fluoroquinolones ? »

Réponse : « L'OMS recommande un test de résistance universel pour les personnes chez qui la tuberculose a été diagnostiquée. Cette recommandation s'applique à toutes les personnes, quel que soit le schéma thérapeutique contre la tuberculose DS-TB qu'elles reçoivent. Cependant, [l'OMS conseille](#) qu'en l'absence de TSM universel, « ... le choix du traitement soit guidé par le jugement clinique et la prise en compte de l'épidémiologie de la tuberculose et de ses formes pharmaco-résistantes dans le contexte spécifique. » Les cartouches Xpert (MTB/RIF ou Ultra associées à XDR) peuvent tester la résistance à la rifampicine, à l'isoniazide et aux fluoroquinolones. [Les directives consolidées de l'OMS, module 3 : diagnostic](#) décrivent d'autres tests rapides approuvés pour détecter la résistance à la rifampicine, à l'isoniazide et/ou aux fluoroquinolones. Les pays doivent prévoir des stocks suffisants de tests rapides approuvés par l'OMS pour la détection de la résistance à la rifampicine, à l'isoniazide et aux fluoroquinolones pour tous les patients commençant un traitement contre la tuberculose.

Pour plus d'informations sur ces schémas thérapeutiques de 4 mois, veuillez consulter le document [An Activist Guide to Shorter Treatment for Drug-Sensitive TB](#) du Treatment Action Group et le [matériel de formation pour la campagne communautaire](#) 1/4/6x24, ou contactez Lindsay.McKenna@treatmentactiongroup.org.