

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi



FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE UNIVERSITAIRE 2018-2019

N° _____ /

THESE

**EFFETS INDÉSIRABLES LIES A LA PRISE DES
ANTITUBERCULEUX CHEZ LES PATIENTS
MDR AU SERVICE DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE
CHU DU POINT G**

**Présentée et soutenue publiquement le 03/01/2019 devant la
Faculté de Pharmacie**

Par M. Ibrahim HALADOU MAGAGI

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

(Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Pr Yacouba TOLOBA

Membres : Dr Dianguina SOUMARE

Dr Fatoumata DAOU

Codirecteur de thèse : Dr Aboubacar Alassane OUMAR

Directeur de thèse : Pr Sékou BAH

Listes des professeurs de la faculté de pharmacie

ADMINISTRATION

DOYEN : M. Boubacar TRAORE, Professeur

VICE-DOYEN : M. Sékou BAH, Maître de conférences

SECRÉTAIRE PRINCIPAL : M. Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

AGENT COMPTABLE : M. Famalé DIONSAN, Contrôleur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologue
2	Mahamadou	CISSE	Biologie
3	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minéral
4	Souleymane	DIALLO	Bactériologie – Virologie
5	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
6	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
7	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
8	Alou A.	KEÏTA	Galénique
9	Mamadou	KONE	Physiologie
10	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
11	Brehima	KOUMARE	Pharmacognosie
12	Abdourahamane S	MAÏGA	Parasitologie
13	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
14	Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie-Chimique

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Amagana	DOLO	Parasitologie – Mycologie
7	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique / Nutrition
8	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
9	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie
10	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie – Virologie
3	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
4	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DEF
5	Ousmane	TOURE	Santé Publique/Santé environnement
6	Kassoum	KAYENTAO	Santé Publique/Biostatistique
7	Issaka	SAGARA	Santé Publique/Biostatistique
8	Mahamadou Souman	SISSOKO	Santé Publique/Biostatistique

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie clinique
6	Souleymane	DAMA	Parasitologie Entomologie mé
7	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
8	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
9	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie clinique
10	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
11	Yaya	GOÏTA	Biochimie clinique
12	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-virologie
13	Aminata	KONE	Biologie moléculaire
14	Birama Apho	LY	Santé publique
15	Dionkorma	OUOLOGUEM	Biologie cellulaire
16	Samba Adama	SANGARE	Bactériologie
17	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communaut

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétal
4	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
5	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
6	Oumar	GUINDO	Epidémiologie
7	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé Environnement
8	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
9	Yacouba	MAÏGA	Biostatistique
10	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
11	Oumar	SANGHO	Epidémiologie
12	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Saïbou	MAÏGA	Législation
3	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DE

2. MAITRES DE CONFÉRENCE/MAITRE DE RECHERCHE

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
7	Moussa	SANOGO	Gestion
8	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie
9	Antoine	DARA	Sciences pharmaceutiques
10	Mahamane	HAIDARA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière

13	Mohamed dit Sarmoy	TRAORE	Pharmacie hospitalière
----	--------------------	--------	------------------------

DER : SCIENCES DU MÉDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCE/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie Chef de DE

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie
6	Madani	MARIKO	Chimie analytique

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUO	Chimie analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulay	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER
2	Cheick F.	TRAORE	Biologie/ Entomologie
3	Mahamadou	TRAORE	Génétique

2. MAITRE DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
2	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Adourahamane	COULIBALY	Anthropologie médicale
4	Souleymane	COULIBALY	Psychologue
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Modibo	DIARRA	Nutrition
7	Moussa I	DIARRA	Biophysique
8	Babacar	DIOP	Chimie
9	Atimé	DJIMDE	Bromatologie
10	Yaya	KANE	Galénique
11	Boubacar	KANTE	Galénique
12	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique

13	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
14	Modibo	SANGARE	Anglais
15	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
16	Mme Fatoumata	SOKONA	Hygiène du milieu
17	Fana	TANGARA	Maths
18	Abdel Kader	TRAORE	Pathologies médicales
19	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
20	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

Dédicaces

Je dédie cette thèse,

A **ALLAH**, le tout miséricordieux, pour avoir guidé mes pas et m'avoir assisté depuis toujours. Louange à TOI Seigneur des mondes et des cieux qui m'a tout donné dans la vie, particulièrement en ce jour solennel où je m'apprête à faire un pas décisif dans ma vie. Je tiens encore à Vous demander humblement de m'assister, me guider et me donner l'esprit d'un bon pharmacien qui saura appliquer la science qu'il a apprise dans le plus grand respect des principes fondamentaux de la vie humaine.

A mes parents : **Mr HALADOU MAGAGI et Mme HALADOU ZEINABOU MOUSSA**

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis, pour mon instruction et mon bien être. Vous m'avez montré le chemin de la vie. Votre sens de la famille et l'amour pour le travail bien fait m'ont poussé à être là où je suis aujourd'hui. La réussite de vos enfants a toujours été votre préoccupation première. Vous êtes un exemple pour votre progéniture par votre foi en DIEU, votre amour pour les autres, votre honnêteté, votre fierté et votre joie de vivre. En somme vous êtes une leçon de vie pour moi et votre entourage. C'est grâce à votre éducation rigoureuse que j'ai atteint ce niveau. Nous avons besoin de vos bénédictions. Qu'Allah vous accorde une longue vie dans le bonheur et la joie auprès de nous. Ce travail est le fruit de vos conseils et vos innombrables sacrifices.

A mes parents de Bamako : **Médecin Colonel-Major MOUSSA TRAORE et Mme Traoré KADIATOU Sidibé**

Vous avez été mes parents au Mali. Auprès de vous, je n'ai jamais ressenti le manque d'affection paternelle et maternelle. Vos soutiens, vos encouragements et votre générosité m'ont permis d'être là où je suis. Merci pour l'hospitalité, les conseils et la générosité. Qu'Allah vous accorde également une longue vie auprès de nous dans la joie et le bonheur.

A mon feu grand père Papi : **ELHAJ MAHAMADOU SOULEY** aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. De votre vivant, quand je venais à Bamako pour entamer les études en pharmacie, vous m'avez chuchoté à l'oreille « **J'espère lire un jour une copie de ta thèse si Dieu me permet** ». Mais DIEU l'a voulu autrement. Qu'Allah t'accorde le plus haut sommeil du paradis. Reposez en paix cher Papi. Amen.

A mes oncles : **HAROUNA ISSOUFOU, ILLA ISSOUFOU, CHAIBOU BOUZOU, IDI MOUSSA, MATSALABOU ANKO**, Merci pour votre générosité, vos conseils et vos encouragements m'ont permis de réaliser ce travail.

A ma très chère tante : **Mme ABACHE AMINA SOULEY MAHAMADOU (Tantie Mina)**, Vous étiez la raison de ma venue à Bamako. Merci pour vos conseils, encouragements, le soutien et votre générosité.

A mes frères, sœurs, cousins et cousines : **Nana Faouzia, Nana Farida, Nana Faiza, Nana Saoudatou, Moussa, Wailou, Bachari, Saguirou, Manirou Rabé, Nassirou Iro, Adjudant Harouna Elh Iro**, ce travail est le vôtre et constitue un trophée de plus en l'honneur de la famille. L'union, la complicité et la joie de vivre ensemble, qui ont toujours existé dans notre famille nous ont galvanisé dans la bonne réalisation de ce modeste travail. Nous ne pourrions que nous réjouir de la joie que ce travail nous procure qu'Allah le tout puissant miséricordieux, préserve notre affection fraternelle et fidèle attachement.

A ma très chère bien aimée, mon amour : **Hassana AMADOU MANZO**, Je te remercie pour ton amour, tes encouragements et surtout pour ta patience. Nous avons parcouru un long chemin, mais le meilleur est à venir. Qu'Allah le tout puissant nous assiste à réaliser nos rêves. Amen

A mes promotionnaires de la 9^e promotion du Prytanée Militaire de Niamey (2004-2005), qu'Allah nous assiste à réaliser nos rêves. Amen

A mes promotionnaires de la 10^e promotion de la faculté de Pharmacie de l'USTT de Bamako.

A mes amis d'enfance, **Hamed Salim Hamza, Inspecteur Moctar Chaweye, Moussa Ali dit Yawalé, Falalou Laouali Issoufou, Djibril Issiaka Yacouba** avec vous on s'ennuie jamais.

A mes camarades et collègues **Dr Habibou Ibrahim A Majid** le grand et seul dentiste de la promotion, **Dr Ali Youssoufou, Dr Mahamadou I Garba, Dr Moussa Saadou Abdallah, Dr Youssouf Ag Mohamed, Dr Djiré Abdoulaye, Dr Daouda Wakasso Laouali** votre gaieté me comble de bonheur.

A mes aînés **Dr Abdoul Jalil Mahamadou** le grand médecin et **Dr Abdoul Hafizou Rabé** le grand dentiste, votre intelligence, votre esprit d'excellence et le travail bien fait sont pour moi un exemple. Merci pour vos conseils et encouragements. Vous êtes pour moi un modèle.

A mon frère d'une autre mère, **Capitaine Mahamed Traoré**, futur général de la garde nationale merci pour le soutien.

A mon tuteur de Koulikoro et cher ami, **A Aziz Salifou dit Azizé**, merci pour tout.

A ma complice et grande sœur, **Zalika Manou Sekou**, je n'ai pas oublié nos futurs grands projets.

A mon meilleur ami, **A Majid M Sadissou dit Elhaj Oga may money**, je n'ai pas aussi oublié nos projets. Qu'Allah nous donne longue vie et les moyens de les accomplir. Amen

A mon frère d'armes et ami **Ltn Boubacar Seyni Morou** (In memoriam)

De ton vivant, tu as toujours été brave, courageux, humble, modeste et apprécié par tous depuis notre **1^{ère} année au Prytanée Militaire de Niamey**. Nous avons rêvé ensemble et au moment où le rêve se réalisait, tu as été arraché à notre affection. Qu'ALLAH t'accepte dans son paradis avec beaucoup de miséricorde. AMEN.

A mon frère d'armes et binôme au Prytanée (voisin de table et de lit) **Capitaine Habiboulaye Zakaria Karimou** (In memoriam). C'est grâce à ton innombrable courage qu'aujourd'hui une promotion de nos jeunes élèves officiers a porté ton nom. Et je suis sûr que là où tu es présentement, tu as gardé ton sourire de tous les jours. Repose en paix mon capitaine. AMEN

A mes frères d'armes, **Ltn Nafiou ADAMOU et Ltn Abdou Harouna Abdoul Razak** les futurs généraux des Forces Armées Nigériennes, que notre amitié fraternelle perdure. Amen

A mes ancêtres, anciens et jeunes **Anciens Enfants de Troupe (AET)** merci pour les sept (7) ans vécus dans une ambiance inoubliable.

Remerciements

J'exprime ma profonde reconnaissance à **Dr Alassane Aboubacar Oumar**, mon codirecteur de thèse et l'initiateur de ma thématique de recherche. Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir accompagné tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci tout particulièrement pour vos précieux conseils, votre gentillesse, vos nombreuses relectures et le temps que vous m'avez consacré. Merci pour votre encadrement, vos conseils et votre soutien. Mes mots ne suffiront jamais pour vous dire merci, pour m'avoir transmis votre enthousiasme et votre passion pour la recherche.

A l'endroit de l'ensemble du personnel du service de pneumo-physiologie du CHU Point G et de SEREFO qui n'ont ménagé aucun effort pour la réalisation de ce travail.

En particulier le **Pr Toloba Yacouba, Dr Kanouté Tenin, Dr Ouattara Kadidia, Dr Soumaré Dianguiné, Dr Berthé Gaoussou, Dr Baya Bocar, Mr Dramane Diallo.**

Veillez agréer, chers maîtres l'expression de notre profonde reconnaissance.

Aux **Dr Yossi, Dr Lamine, Dr Paul**, les mots me manquent pour vous dire combien de fois vous m'avez soutenu, votre disponibilité, votre esprit scientifique ma beaucoup inspiré ensemble j'ai énormément appris de vous.

A **Mr Souleymane Haro GAMZO**, merci pour les Douas et vos encouragements.

A mes chers collègues, les Docteurs «**Fiscales**», merci pour la solidarité.

A mon aîné et grand frère, **Dr Abdoul Aziz Sériba COULIBALY** médecin néphrologue et son épouse **Dr Arhanatou Maiga**, merci pour tout. Et qu'Allah vous récompense. Amen

A tout le personnel de la pharmacie Boulevard de l'indépendance en particulier **Dr Daye Tall**, merci pour l'encadrement, le soutien et la formation reçus.

A mes collègues internes et futurs docteurs, **Kafui Gaglo, Seydou Karembé, Aminata Coulibaly, Yacouba, Fatoumata konaté**, et les tous nouveaux docteurs **Souleymane et Mariam** merci pour tout.

A mes amis et jeunes dynamiques de la communauté nigérienne, **Dr Abdoul Wahid, Aboul Malik, Mounira Allahi, Omar Dicko, Ismaël, Abdoul Wahab, Abdoul Nasser, Aminou, Souleymane, Ibrahim Oumarou, Fayçal Mahamadou, Oumalhere, Zeina, Ali Gamar**, merci pour le soutien.

A tous les étudiants de la communauté nigérienne résident à Bamako, merci pour le soutien.

Hommages aux membres du jury

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur Yacouba TOLOBA

- **Professeur titulaire en Pneumologie ;**
- **Chef de service de Pneumo-phtisiologie du CHU Point G ;**
- **Chef de DER des sciences médicales et spécialistes à la FMOS ;**
- **Secrétaire général de la société malienne de pneumologie ;**
- **Président de la commission scientifique de la santé africaine de pneumologie de langue française ;**
- **Rédacteur en chef de la revue de pneumologie tropicale.**

Cher Maître,

Nous avons été marqués par votre rigueur pédagogique et scientifique, votre dévouement dans le travail, votre modestie et votre attention à l'égard des autres qui font de vous un exemple à suivre. Recevez cher maitre l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Sékou BAH

- **Maître de conférences de Pharmacologie à la FAPH ;**
- **Titulaire d'un Ph D en Pharmacologie ;**
- **Titulaire d'un Master en Santé communautaire internationale ;**
- **Chef de DER des sciences du médicament à la FAPH ;**
- **Membre du comité technique de pharmacovigilance ;**
- **Chef de service de la Pharmacie Hospitalière du CHU Point G**

Cher Maître,

Nous sommes honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail. Nous vous sommes redevables de son aboutissement. Vous l'avez éclairé par votre savoir-faire et votre rigueur scientifique. Recevez ici cher **maître** l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Docteur Aboubacar Alassane Oumar

- **Maître -assistant en Pharmacologie à la FMOS ;**
- **Titulaire d'un Ph D en Pharmacologie Clinique ;**
- **Praticien hospitalier au CHU de Kati ;**
- **Chercheur senior au laboratoire SEREFO ;**
- **Membre de la Société Américaine de Pharmacologie expérimentale et thérapeutique ;**

Cher Maître,

Nous avons été touchés par votre simplicité et votre disponibilité. Nous avons également apprécié vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines. Votre ardeur, exigence et rigueur dans le travail bien fait, font de vous un modèle pour nous. Nous avons aussi apprécié votre enthousiasme et votre passion pour la recherche. Recevez ici cher maitre notre reconnaissance et notre grande admiration.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Bocoum Fatoumata DAOU

- **Pharmacien hospitalier au CHU Point G ;**
- **Assistante en Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie.**

Cher Maître,

C'est un réel plaisir que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous éprouvons aussi beaucoup de plaisir de vous compter dans ce jury de thèse. La qualité de votre contribution fut précieuse et inestimable pour parfaire ce travail. L'occasion nous est enfin offerte pour vous exprimer notre grande admiration.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Dianguina SOUMARE

- **Maitre-assistant en Pneumologie à la FMOS ;**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point G ;**
- **Chef de service adjoint de Pneumo-phtisiologie du CHU Point G ;**
- **Membre de l'association nationale de la formation continue en allergologie (ANAFORCAL) ;**
- **Membre de la société africaine de pneumologie de la langue française (SAPLF) ;**
- **Membre de la société malienne de pneumologie (SOMAP).**

Cher Maître,

C'est un réel plaisir que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Vos qualités humaines et scientifiques nous ont séduits. Votre modestie et votre intérêt pour le travail bien fait, font de vous un **maître** admirer et apprécier par tous. Soyez rassurer de notre reconnaissance la plus profonde.

Table des matières

1	Introduction.....	1
2	Objectifs.....	3
2.1	Objectif général.....	3
2.2	Objectifs spécifiques	3
3	Généralités.....	4
3.1	Tuberculose	4
3.2	Résistance aux antituberculeux.....	20
4	Régimes thérapeutiques et effets indésirables	27
4.1	Antituberculeux	27
4.2	Aspects pharmacologiques	32
5	Prise en charge de quelques effets indésirables.....	48
5.1	Définitions	48
5.2	Ototoxicité (perte de l'audition).....	50
5.3	Nausées/vomissements	51
5.4	Diarrhée.....	53
5.5	Les troubles hématologiques	54
5.6	Arthralgies.....	54
5.7	Neuropathies périphériques	55
5.8	Névrite optique.....	56
5.9	Allongement de l'intervalle QT.....	56
5.10	Les douleurs abdominales	58
5.11	Dépression	58
5.12	Gastrite	59
5.13	Idées suicidaires	59
5.14	Néphrotoxicité	60
6	Méthodologie.....	62
6.1	Cadre de l'étude.....	62
6.2	Type d'étude.....	63
6.3	Techniques d'études et collecte des données.....	63

6.4	Les effets indésirables	64
6.5	Les grades de toxicité selon l'OMS	66
6.6	Calendrier de l'étude	67
7	Résultats	68
8	Commentaires et discussion	80
8.1	Les caractéristiques sociodémographiques.....	80
8.2	Données cliniques	81
9	Conclusion et recommandations	88
10	Références.....	90
11	Annexes.....	105
11.1	Fiche d'enquete	104
11.2	Fiche signalétique.....	108
11.3	Résumé.....	108
11.4	Serment de Galien.....	110

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ALAT	Alanine amino-transférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide ribonucléique
ARS	Agence Régionale de Santé
ASAT	Aspartate amino-transférase
ASC	Aire sous courbe
ATP	Adénosine 5'-triphosphate
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
B.A.A.R.	Bacilles Acido-Alcool Résistants
BCG	Vaccin Bacille de Calmette et Guérin
BDQ	Bédaquiline
BK	Bacille de koch
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CI	Contre-indication
CLAT	Centre de Lutte Antituberculeuse
C _{max}	Concentrations plasmatiques maximales
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CNR-MyRMA	Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux
CSHP	Conseil Supérieur d'Hygiène Public
DO	Déclaration Obligatoire
DOTS	<i>Directly Observed Treatment Short Course</i>
DST	<i>Drug Sensitive Testing</i>
EBA	<i>Early Bactericidal Activity</i>
ECG	Electrocardiogramme
EMA	<i>European medicines agency</i>

EI	Effets indésirables
EMB ou E	Ethambutol
FDA	<i>Food drug administration</i>
FQ	Fluoroquinolones
IDR	Intradermoréaction
IFN- γ	Interféron gamma sérique
INH ou H	Isoniazide
ITL	Infection tuberculeuse latente
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LJ	Lowenstein-Jensen
LZD	Linézolide
MDR	<i>Multi-Drug Resistant</i>
TB-MR	Tuberculose multirésistante
MGIT	Mycobacterial Growth Indicator Tube
MNT	Mycobactéries non tuberculeuses
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAS	Acide p-aminosalicylique
PCR	<i>polymérase chain reaction</i>
PIT	Primo-infection tuberculeuse
PUT	Protocole d'Utilisation Temporaire
PVD	Pays en voie de développement
PZA ou Z	Pyrazinamide
QTc	Intervalle QT corrigé
RMP ou R	Rifampicine
TAG	Techniques d'amplification génique
TB	Tuberculose
TOD	Traitement sous observation directe
TSH	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
UFC	Unités Formant Colonies

Mfx	Moxifloxacin
Cfz	Clofazimine
Kn	Kanamycin
Eto	Ethionamide
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
XDR	<i>Extensively Drug-Resistant</i> Ultrarésistant

Liste des illustrations

FIGURE 1: MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS AU MICROSCOPE OPTIQUE	6
FIGURE 2: PHOTO D'UNE KERATO-CONJONCTIVITE	11
FIGURE 3: UN MALADE ATTEINT DE TUBERCULOSE PULMONAIRE	12
FIGURE 4 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ISONIAZIDE	33
FIGURE 5: STRUCTURE CHIMIQUE DU PYRAZINAMIDE	36
FIGURE 6: PROTHIONAMIDE	37
FIGURE 7 : ETHIONAMIDE	37
FIGURE 8 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ETHAMBUTOL	38
FIGURE 9: ELEMENTS STRUCTURAUX D'ACTIVITE DE L'ETHAMBUTOL	39
FIGURE 10: CAPREOMYCINE	40
FIGURE 11 : KANAMYCINE	41
FIGURE 12: AMIKACINE	41
FIGURE 13: STRUCTURE DE LA KANAMYCINE A	42
FIGURE 14: STRUCTURE GENERALE DES QUINOLONES ANTIBACTERIENNES	43
FIGURE 15: PRINCIPALES VARIATIONS STRUCTURALES EN SERIE DES QUINOLONES	46
FIGURE 16: INTERVALLE QT	57
FIGURE 17 : FORMULE QTcF	57
FIGURE 18: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE	68
FIGURE 20: EVOLUTION DES EFFETS INDESIRABLES CHEZ LES PATIENTS	79

Liste des tableaux

TABLEAU I : ANTITUBERCULEUX DE PREMIERE LIGNE	30
TABLEAU II : A ANTITUBERCULEUX DE DEUXIEME LIGNE	32
TABLEAU III : REPARTITION DES PATIENTS PAR TRANCHE D'AGE	69
TABLEAU IV : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE LEUR POIDS	69
TABLEAU V : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA PROVENANCE	69
TABLEAU VI : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES MALADIES ASSOCIEES	70
TABLEAU VII : FREQUENCE DES EFFETS INDESIRABLES	70
TABLEAU VIII : DELAI D'APPARITION DES EFFETS INDESIRABLES CHEZ LES PATIENTS	70
TABLEAU IX : REPARTITION DES EFFETS INDESIRABLES OBSERVES CHEZ LES PATIENTS	71
TABLEAU X : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE NOMBRE D'EFFETS INDESIRABLES (EI)	71
TABLEAU XI : REPARTITION DES VOMISSEMENTS EN FONCTION DES GRADES DE TOXICITE DE L'OMS	72
TABLEAU XII : REPARTITION DES NAUSEES EN FONCTION DES GRADES DE TOXICITE DE L'OMS	72
TABLEAU XIII : REPARTITION DES DYSPNEES D'EFFORT EN FONCTION DE GRADE DE TOXICITE DE L'OMS	73
TABLEAU XIV : REPARTITION DE L'EPIGASTRALGIE EN FONCTION DE GRADE DE TOXICITE DE L'OMS	73
TABLEAU XV : REPARTITION DES DOULEURS EN FONCTION DE GRADE DE TOXICITE SELON L'OMS	74
TABLEAU XVI : REPARTITION DES VERTIGES EN FONCTION DE GRADE DE TOXICITE SELON L'OMS	74
TABLEAU XVII : REPARTITION DES ANOREXIES EN FONCTION DE GRADE DE TOXICITE DE L'OMS	75

TABLEAU XVIII : REPARTITION DES INSOMNIES EN FONCTION DE GRADE DE TOXICITE DE L'OMS	75
TABLEAU XIX : REPARTITION DES BOURDONNEMENTS EN FONCTION DE GRADE DE TOXICITE DE L'OMS	76
TABLEAU XX : REPARTITION DES GRADES DE TOXICITE SELON L'OMS DES EFFETS INDESIRABLES OBSERVES	76
TABLEAU XXI : REPARTITION DE L'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES SELON L'OMS	77
TABLEAU XXII: REPARTITION DES EI SELON LE GRADE DE L'OMS AVEC LES MOLECULES INCRIMINEES	78
TABLEAU XXIII : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU DEVENIR DE L'ETAT CLINIQUE	79

1 Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse causée dans la majorité des cas par le bacille tuberculeux *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de KOCH). Elle se transmet d'homme à homme par voie aérienne. Les bacilles se propagent par voie aérienne, lors de l'expectoration de gouttelettes de sécrétions bronchiques par des personnes atteintes de tuberculose(1)

Cette infection est devenue la première cause de mortalité infectieuse dans le monde devant le VIH-SIDA, avec environ 1,3 millions de décès en 2017(1). La prise en charge médicamenteuse de la tuberculose repose sur l'association de plusieurs antibiotiques spécifiques ou antituberculeux, pendant au moins six mois(2). La contagiosité diminue rapidement au début du traitement, néanmoins des mesures d'isolement respiratoires peuvent être indispensables dans certains cas(3).

Bien qu'elle soit efficace, la thérapeutique antituberculeuse est confrontée à plusieurs obstacles tels que l'observance thérapeutique, la durée du traitement, les **effets indésirables des antituberculeux** et la gestion de la tuberculose latente à bacilles dormants(3). Ces obstacles rencontrés engendrent l'échec thérapeutique qui produira une émergence de germes résistants.

La pharmacorésistance donne des tuberculoses MultiDrug Résistantes (MDR-TB) qui sont définies par la résistance simultanée à au moins la Rifampicine et l'Isoniazide. Selon l'Organisation Mondiale de Santé (OMS), la pharmacorésistance des bacilles aux antituberculeux compromet les succès remportés en matière de lutte contre la tuberculose(2).

D'après l'OMS, le taux d'incidence des tuberculoses multirésistantes est de 3,5% pour les nouveaux cas et 20,5% pour les autres cas de tuberculoses précédemment traitées(4). La priorité dans les pays les plus touchés par cette épidémie est encore donnée à la prise en charge curative, celle-ci est définie par l'OMS pour les tuberculoses MDR et XDR(4).

Au Mali, le taux de tuberculose multirésistante parmi les nouveaux cas (TB-MR) est à 0,9% [0-2,4%] et à 14% [2,2-26%] parmi les retraités. Il s'agit d'une estimation faite par l'OMS) à l'absence d'une enquête nationale(5). La durée totale du traitement de la tuberculose multirésistante est de 21 mois au minimum et au moins 18 mois à partir de la première culture négative(5). Depuis janvier 2018, le Mali a adopté un schéma court de (09) mois pour le traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR).

Le traitement de la tuberculose multirésistante TB-MR fait intervenir plusieurs médicaments qui présentent un grand potentiel de réactions indésirables chez les patients. Les effets indésirables engendrés par les médicaments antituberculeux de la deuxième ligne utilisés, ont un impact sévère sur l'adhésion au traitement (6,7), d'où le suivi rigoureux du traitement, la surveillance et la gestion précoce des effets indésirables sont d'une importance capitale afin d'éviter un traitement défavorable et l'apparition de nouvelles résistances.

Peu d'études ont évaluées les effets indésirables liés à la prise des médicaments chez les patients MultiDrug Résistants (MDR) au Mali.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes proposés d'étudier les effets indésirables rencontrés durant le traitement MDR-TB nouveau schéma de 09 mois dans le service de pneumo-phtisiologie au CHU du point G, afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients.

2 Objectifs

2.1 Objectif général

Étudier les effets indésirables liés à la prise des antituberculeux chez les patients atteints de la tuberculose multirésistante au service de pneumo-phtisiologie du CHU point G.

2.2 Objectifs spécifiques

- Identifier la nature des effets indésirables.
- Déterminer la fréquence des effets indésirables au cours du traitement.
- Déterminer la gravité des effets indésirables selon la classification de l'OMS.
- Identifier les molécules les plus incriminées.
- Apprécier l'évolution de ces effets indésirables.

3 Généralités

3.1 Tuberculose

3.1.1 Définition

La tuberculose, selon l’OMS, est une maladie chronique provoquée essentiellement par le Complexe *Mycobacterium tuberculosis*(2). C’est une infection contagieuse, elle se transmet par l’inspiration de bacilles contenus dans des microgouttelettes de pflugges, qui proviennent de la projection dans l’air de sécrétions bronchiques ou salivaires au cours d’une expectoration ou de l’émission de postillons chez une personne malade infectée(3,8). La forme clinique classique de cette affection est la tuberculose pulmonaire. Néanmoins, il existe d’autres manifestations cliniques que sont les tuberculoses extra-pulmonaires, miliaires et atypiques(3,8).

Les tuberculoses extra pulmonaires (tuberculose des os, des méninges, de la peau...) sont issues d’une dissémination des bacilles à d’autres organes à partir du foyer pulmonaire(9,10).

Quant à la tuberculose miliaire, elle est une forme rare et grave, issue de la diffusion à plusieurs organes dont le poumon, d’éléments nodulaires de très petites tailles d’origine tuberculeuse(11). Ensuite, la tuberculose atypique provient de l’action des mycobactéries dites atypiques (comme *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*...) qui sont responsables de manifestations cliniques diverses, à savoir, respiratoires, cutanées, génito-urinaires, ganglionnaires et ostéoarticulaires(12).

Notons de plus que, dans l’évolution physiopathologique de la maladie, l’infection peut être asymptomatique en raison d’un emprisonnement des germes dans des granules appelées tubercules qui sont la conséquence de la réaction de l’organisme face à des Mycobactéries. D’où le terme de « Tuberculose latente » susceptible de devenir une tuberculose pulmonaire au cours d’une immunodépression(13).

Puis, la tuberculose à bacilles multirésistants fabriquée par l'homme dans la majorité des cas. Elle se définit par une résistance à au moins la Rifampicine et l'Isoniazide, qui sont les deux médicaments antituberculeux les plus puissants. Cela est souvent la conséquence du non-respect des directives de prise en charge des cas de tuberculose telle que recommandées par le programme au pays ou par l'organisation mondiale de la santé.

Cependant, la prise en charge thérapeutique est complexe en raison de la multi-résistance de la bactérie aux antibiotiques existants(14).

3.1.2 Epidémiologie

3.1.2.1 Agent pathogène

L'agent pathogène responsable de la tuberculose est essentiellement *Mycobacterium tuberculosis* qui a été découvert et caractérisé en 1882 par le scientifique Robert Koch ce qui lui vaut son nom(15). Ce bacille est retrouvé principalement dans l'organisme humain et quelquefois chez des animaux domestiques (chats, chiens). Il a une longue durée de vie et résiste plus ou moins aux facteurs environnementaux tels que le froid, la dessiccation, lorsqu'il est rejeté par le malade dans le milieu extérieur(16).

Il existe toutefois, d'autres espèces du genre *Mycobacterium* : Ce sont les « mycobactéries atypiques », responsables des tuberculoses atypiques que l'on retrouve principalement dans l'environnement, aussi bien chez les animaux que dans les habitats aquatiques et terrestres. Elles deviennent pathogènes pour l'homme en cas d'immunodépression ou lors d'une maladie pulmonaire associée. C'est l'exemple type de *Mycobacterium avium* qui est un agent opportuniste dans l'infection VIH-SIDA(17).

Par ailleurs, *Mycobacterium bovis*, une autre espèce de ce groupe se caractérise par sa capacité à transmettre la maladie à l'homme par contamination fécale-orale(18).

Dans la taxonomie, la bactérie est de l'ordre des *Actinomycètes*. Elle appartient à la famille des *Mycobacteriaceae* et au genre *Mycobacterium*, plus spécifiquement au complexe *Mycobacterium tuberculosis*(19,20).

Sur le plan microscopique, la bactérie se présente comme un bacille immobile, droit ou légèrement incurvé mesurant 0,4 x 3 micromètre (µm) et dépourvu de spores. Elle n'est pas sensible à la coloration de Gram mais plutôt à celle de Ziehl Nielsen. En effet, sa paroi structurale est constituée essentiellement de lipides qui l'empêchent de se colorer en présence de composés acides et de l'alcool tels que les réactifs de Gram, d'où l'appellation Bacille Acido-Alcool Résistant (BAAR) (19).

Cette paroi se compose de trois couches de constituants liés par des liaisons covalentes : le peptidoglycane, l'arabinogalactane et les acides mycoliques. Ces éléments jouent un rôle important dans la biologie de *Mycobacterium tuberculosis*(21).

Aussi, à la lecture au microscope des lames portant les germes et colorées au Ziehl Nielsen, les bactéries (**Figure 1**) sont de couleur rouge sur un fond bleu et regroupées en amas, cordes ou torsades(16,22).

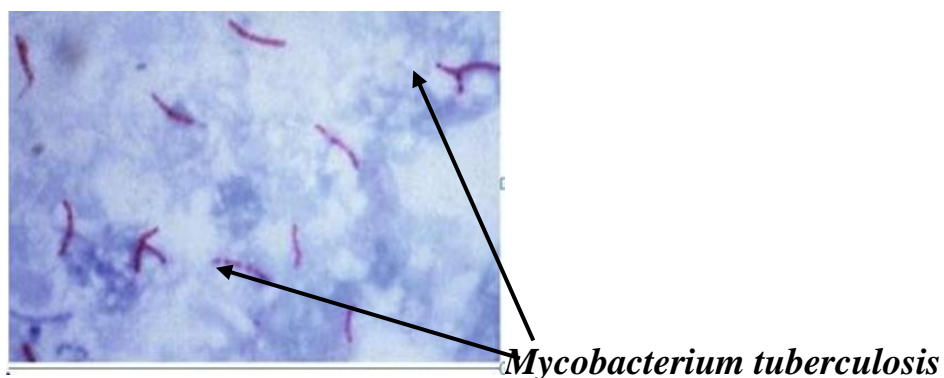


Figure 1 : *Mycobacterium tuberculosis* au microscope optique(23)

3.1.2.2 Mode de transmission

La tuberculose est une infection contagieuse qui se transmet par voie respiratoire. Les germes infectieux se propagent dans l'air à travers les micros

gouttelettes de sécrétions salivaires, nasales ou bronchiques provenant d'un tuberculeux malade qui crache, éternue ou tousse. Ainsi, une personne se trouvant aux alentours se contamine en inhalant les bacilles qui se retrouvent par la suite dans les poumons(24,25).

Tout sujet peut développer une tuberculose pulmonaire, mais certaines conditions majorent ce risque. Il s'agit de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), des migrations des populations originaires de pays à forte endémie tuberculeuse, des problèmes sociaux (précarité et promiscuité), de l'immunodépression autre que celle induite par le VIH (diabète, cancer, hémopathie maligne, immunodépression thérapeutique), de la toxicomanie et des professions de santé en raison du contact avec des sujets tuberculeux contagieux(24,25).

3.1.2.3 Répartition géographique

La tuberculose est l'une des dix (10) premières causes de mortalité dans le monde. En 2015, 10,4 millions de personnes ont contracté cette maladie et 1,8 millions en sont mortes (dont 0,4 million également contaminés par le VIH). De plus 95% des décès dus à la tuberculose surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire(1,20).

Les enfants paient également un lourd tribut à cette maladie. Ainsi, au cours de cette période, 1 million d'enfants ont contracté la tuberculose et 170 000 enfants exclusivement atteints de la tuberculose ont succombé(1). Notons par ailleurs, que cette affection est cosmopolite et touche particulièrement les continents africains et asiatiques(1).

Par ailleurs, les estimations mondiales dénombrent six pays d'Afrique et d'Asie à fort taux d'endémicité. Les pays comme l'Inde, l'Indonésie, la Chine, le Nigéria et l'Afrique du Sud représentent à eux seuls 60% des cas de tuberculose au niveau mondial(1,20).

La tuberculose demeure ainsi un fléau mondial. Son expansion est due à des facteurs tels que la pauvreté, la croissance démographique et l'urbanisation anarchique, les migrations humaines, l'insuffisance de la couverture sanitaire et l'absence de planification sanitaire selon les priorités de santé. L'épidémie du SIDA en Afrique sub-saharienne et en Europe de l'Est est de loin le facteur prédominant (1, 20,26).

En effet, l'épidémie du SIDA et l'émergence de bacilles multi résistants aux antibiotiques contribuent à aggraver l'impact de la maladie sur les populations en l'occurrence celles d'Afrique noire(27).

En 2015, les rapports mondiaux ont révélé en Afrique du sud une incidence (inclus les cas de tuberculose-VIH) avec un taux de 834 pour 100000 habitants comprenant une forte charge de VIH estimée à 473 pour 100000 habitants. Et ce même rapport donnait en Côte d'Ivoire, une valeur de 159 pour 100000 habitants dont 38 pour 100000 soit le 1/4, concernant les malades atteints à la fois de la tuberculose et du SIDA. D'où l'impact de ce dernier dans l'expansion de cette pathologie(26).

3.1.2.4 Physiopathologie

La pathogénie physiopathologie commence par la contamination le plus souvent aérienne, parfois digestive. Puis, les bacilles sont phagocytés par les macrophages alvéolaires afin de les détruire sinon ils se multiplient à l'intérieur de ces cellules. Ce sont les formes intracellulaires répliquatives qui constituent ainsi le foyer infectieux initial (16, 25,28).

Ensuite, selon la présence d'une réponse immunitaire efficace ou non, il y a formation d'un granulome qui limite l'infection ou qui évolue vers une dissémination des bacilles. Il s'agit des germes extracellulaires qui seront pris en charge par d'autres macrophages et des cellules dendritiques(28).

Les bactéries ainsi phagocytées sont drainées par les macrophages et les cellules dendritiques vers le ganglion lymphatique satellite ou elles sont présentées aux lymphocytes (2, 25,28).

Quelques bacilles peuvent cependant persister des mois ou plusieurs années : ce sont des bacilles quiescents appelés aussi formes anaérobies non réplicatives(16,28).

L'infection s'arrête généralement à cette étape. Néanmoins, avant que l'immunité ne s'installe, des bacilles provenant du foyer infectieux initial ou du ganglion satellite, ont été transportés et disséminés dans tout l'organisme par voie lymphatique, puis sanguine en formant des foyers secondaires. Dès que survient la réponse immunitaire, la plupart de ces foyers guérissent spontanément. Cependant quelques bacilles restent quiescents au niveau des foyers secondaires des mois ou des années. Ce qui correspond à une infection tuberculeuse latente. Par la suite, différentes causes susceptibles de diminuer les moyens de défense de l'organisme (SIDA, cancer ...) peuvent entraîner une réactivation des bacilles et leur multiplication au niveau de l'un de ces foyers (16, 19, 25, 28,29).

L'évolution clinique dépend de plusieurs facteurs dont l'importance de l'inoculum, un antécédent d'infection récente par le bacille (minimum 2 ans), l'âge (enfants d'âge inférieur à 5 ans, vieillards), un déficit immunitaire, la consommation d'alcool ou de drogue et l'absence de vaccination (19, 25,30).

Selon les statistiques, sur 100 personnes infectées par *Mycobacterium tuberculosis*, 90% ne développeront pas la maladie alors que les 10% restant développeront une tuberculose latente, susceptible d'évoluer vers la maladie (19, 25,30).

Aussi, un sujet malade, ne bénéficiant pas d'une prise en charge thérapeutique est susceptible d'infecter en moyenne 10 à 15 nouveaux sujets par an(26).

3.1.2.5 Manifestations cliniques

L'infection à *Mycobacterium tuberculosis* est souvent asymptomatique chez l'Homme car le système immunitaire «emprisonne» le bacille(14).

Toutefois, les symptômes lorsqu'ils apparaissent, se manifestent couramment par une toux accompagnée d'expectorations parfois teintées de sang, des douleurs dans la poitrine, une fatigue générale, un amaigrissement, de la fièvre et des sueurs nocturnes (19, 25,28).

Il existe plusieurs formes cliniques, classées en fonction de l'évolution physiopathologique qui sont la primo-infection, la tuberculose pulmonaire commune, la tuberculose miliaire, les tuberculoses extra-pulmonaires, la tuberculose multirésistante et la tuberculose ultra résistante.

3.1.2.5.1 Primo-infection

La primo-infection est la conséquence de la première pénétration du bacille dans l'organisme du sujet sain. Elle expose au risque de développement ultérieur de la maladie tuberculeuse(30). Cette phase est le plus souvent asymptomatique mais des signes peuvent apparaître(19,25).

Ainsi, après une incubation de 1 à 3 mois, deux formes cliniques sont décrites (25, 29,31) :

- La forme latente (asymptomatique) qui est la plus fréquente ;
- La forme patente qui correspond à une maladie tuberculeuse évoluant d'emblée en raison d'une inhalation massive et/ou prolongée de B K et/ou d'une immunodépression.

L'expression clinique courante de cette forme patente est un syndrome infectieux avec ou sans splénomégalie, associé à une fièvre, une asthénie, une anorexie, un amaigrissement, des sueurs nocturnes et une toux(19,30).

Il existe d'autres manifestations cliniques telle que : l'érythème noueux, la kérato-conjonctivite phlycténulaire, et les adénopathies externes(16,25).

L'érythème noueux, souvent observé chez les enfants, est constitué de nodosités de 1 à 4 cm de diamètre, enchâssées dans le derme et l'hypoderme, saillantes sous la peau, douloureuses, siégeant à la face antéro-interne des jambes, s'étendant aux cuisses et au bord cubital des avant-bras(25).

L'éruption fait suite à des arthralgies, voire à un énanthème, et évolue par poussées successives en trois à cinq semaines(25,31).

La kérato-conjonctivite est caractérisée par une rougeur conjonctivale et de petites phlyctènes de la taille d'une tête d'épingle(25,31). (Figure 2)

Les adénopathies, quant à elles, peuvent être cervicales, sous-maxillaires, axillaires ; sans traitement, elles évoluent vers la caséification, le ramollissement et la fistulisation(19,25).



Kérato-conjonctivite

Figure 2 : Photo d'une kérato-conjonctivite(32)

3.1.2.5.2 Tuberculose pulmonaire commune

Elle est le résultat, soit d'une réinfection endogène à partir de bacilles persistants après une primo-infection tuberculeuse ou une tuberculose pulmonaire insuffisamment ou non traitée ayant laissé en place des bacilles vivants ; soit d'une infection exogène à partir d'un sujet très contagieux (16, 19,30).

C'est pratiquement la seule forme permettant la transmission du bacille de Koch (19, 25,30).

Elle est due à la dissémination par voie bronchique de bacilles à partir du nodule de primo-infection. Cette forme atteint préférentiellement les lobes pulmonaires les mieux ventilés qui sont les sommets lobaires et les segments postérieurs du parenchyme pulmonaire avec une tendance évocatrice d'évolution vers l'excavation (19, 25,31). La tuberculose pulmonaire commune est une forme largement dominante(19,31).

Et les principaux signes permettant de suspecter la présence de la maladie sont une toux chronique, une fièvre persistante avec sueurs nocturnes, des émissions de sang lors de la toux, une douleur thoracique et une perte de poids(25,30). (Figure 3).



Figure 3 : Un malade atteint de tuberculose pulmonaire(33).

3.1.2.5.3 Tuberculose miliaire

La tuberculose miliaire provient de la dissémination hémotogène du bacille de Koch soit à partir d'une infection tuberculeuse récente, soit à partir d'une réactivation d'un foyer tuberculeux ancien (19, 25,31). Le terme de miliaire provient de la similarité des lésions (granulomes de 1 à 2 mm de diamètre) avec des grains de mil vues sur la radiographie du thorax dans 85% des cas sous la forme de micronodules diffus aux deux champs.

Il s'agit d'une fièvre associée à un amaigrissement, une anorexie, une asthénie, une toux, une dyspnée, plus rarement des céphalées et une confusion liée à une

méningite tuberculeuse, une hépatomégalie, une adénopathie et une splénomégalie. Cependant, le seul signe spécifique de la miliaire tuberculeuse est le tubercule de Bouchut qui est une tache blanche à bords flous, peu saillante, siégeant sur la rétine près d'un vaisseau (19, 25,30).

3.1.2.5.4 Tuberculoses extra-pulmonaires

Elles sont issues de l'infection de divers organes autre que le poumon. Ainsi on observe, des formes ganglionnaires, ostéo-articulaire, génito-urinaires, abdominales ou neuro-méningée (19, 30,31).

3.1.2.5.4.1 Tuberculose ganglionnaire

La tuberculose ganglionnaire est souvent observée chez les enfants et moins fréquemment chez les sujets de race blanche. L'atteinte ganglionnaire tuberculeuse est à l'origine d'une tuméfaction douloureuse d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques. Le plus souvent, l'atteinte est localisée aux chaînes cervicales antérieures ou postérieures, voire sus-claviculaires et est souvent bilatérale.

Des ganglions non contigus peuvent être atteints. Aussi, la peau qui recouvre cette région cervicale est d'abord normale, mais se modifie progressivement et il se produit une fistulisation des ganglions atteints à la peau. Les fistules cicatrisent difficilement (16, 19, 24,25).

Le diagnostic de cette tuberculose ganglionnaire est établi par une étude microbiologique directe et une culture du matériel obtenu après une biopsie ou une ponction ganglionnaire(16,25).

3.1.2.5.4.2 Tuberculose ostéo-articulaire

Elle s'observe plus fréquemment chez les sujets âgés aussi bien chez l'homme que chez la femme(25). La tuberculose ostéo-articulaire résulte d'une réactivation endogène de foyers bacillaires liés à l'infection initiale, bien que des localisations vertébrales aient été imputées à une atteinte ganglionnaire para

vertébrale. Ensuite, l'infection, après avoir débuté dans les zones osseuses sous-chondrales, s'étend vers le cartilage, la synoviale et l'espace articulaire. Cela produit un aspect caractéristique d'érosion métaphysaire avec une perte du cartilage et un rétrécissement de l'espace articulaire **(16, 25,31)**.

Spécifiquement, l'atteinte rachidienne ou mal de Pott, concerne deux vertèbres et le disque intervertébral adjacents. Aussi les abcès para-vertébraux et para-articulaires se développent à partir de cette atteinte et se fistulisent éventuellement à distance de leur localisation initiale **(16, 24,25)**.

Les grosses articulations et le rachis sont le plus souvent atteints, mais tout le reste du squelette le peut aussi. Le symptôme habituel est la douleur, mais aussi, une tuméfaction de l'articulation atteinte peut être notée ainsi qu'une limitation de la mobilité, voire une fistulisation. Cependant, la discrétion des symptômes fait que le diagnostic n'est pas précoce, ce qui peut avoir des conséquences sévères notamment en cas de localisation rachidienne **(19,25)**.

En effet, un diagnostic tardif dans le cas du mal de Pott ou spondylodiscite a pour conséquence l'apparition de complications neurologiques qui peuvent être secondaires à une compression de la moelle, par un fragment vertébral basculé en arrière, un abcès intra rachidien ou un épi durite enserrant la moelle **(16, 19,24)**.

3.1.2.5.4.3 Tuberculose génito-urinaire

Elle survient aussi bien chez l'homme que la femme. Après ensemencement par voie hématogène, le bacille tuberculeux est présent le plus souvent dans les deux reins même si, dans la majorité des cas, la maladie n'est cliniquement que unilatérale. L'atteinte du système génito-urinaire résulte d'une propagation bacillaire à partir des reins, bien qu'une dissémination hématogène soit aussi possible.

Les symptômes locaux prédominent sur les symptômes généraux ; la dysurie, l'hématurie, la pollakiurie et les douleurs sont habituellement discrètes ce qui explique des lésions très importantes au moment du diagnostic. L'atteinte génitale sans signes rénaux chez la femme est beaucoup plus fréquente que chez l'homme ; elle est à l'origine de douleurs pelviennes, d'irrégularités menstruelles et d'une infertilité. Chez l'homme, une masse scrotale plus ou moins douloureuse révèle le plus souvent l'atteinte génitale, mais une prostatite, une orchite ou une épididymite sont éventuellement observées (16, 19,30).

3.1.2.5.4.4 Tuberculose abdominale

Les manifestations cliniques de la tuberculose abdominale dépendent de l'organe atteint. Les plus communément atteints sont le caecum et l'iléon terminal, les autres parties du côlon et le rectum l'étant moins fréquemment (16, 24,31).

Les manifestations cliniques sont des douleurs. Une masse palpable peut, même après exploration complémentaire, être confondue avec un carcinome. Les lésions rectales se présentent habituellement comme des abcès ou des fistules. La tuberculose péritonéale est généralement douloureuse, et s'accompagne souvent d'une augmentation du volume abdominal. La fièvre, un amaigrissement et une anorexie sont assez fréquents. La péritonite tuberculeuse peut coexister avec une cirrhose et une ascite ; une tension abdominale chez un malade ascitique doit évoquer une infection abdominale et faire pratiquer une ponction d'ascite (16, 25,30).

3.1.2.5.4.5 Tuberculose neuro-méningée

La méningite est beaucoup plus fréquente que les tuberculomes solitaires ou multiples. La méningite tuberculeuse survient classiquement surtout chez l'enfant de moins de 5 ans ; elle est le résultat soit d'un ensemencement méningé et de la prolifération du bacille tuberculeux soit d'une rupture d'un vieux foyer tuberculeux. Dans les méningites, le processus est limité à la base du cerveau et

les symptômes sont des céphalées, une diminution de la vigilance, une raideur de la nuque et des signes d'atteintes des paires crâniennes.

Les tuberculomes quant à eux, ont une présentation clinique plus discrète que les méningites. Il s'agit habituellement d'une lésion focale augmentant progressivement de volume et responsable de signes en foyer, bien qu'une hypertension intracrânienne sans atteinte focale soit possible. La résection chirurgicale est exceptionnellement nécessaire (16, 19,25).

3.1.3 Diagnostic de la tuberculose

Le diagnostic de la tuberculose repose sur les signes cliniques (décrits ci-dessus) et les examens para cliniques. Au nombre de ceux-ci, nous avons : l'Intradermoréaction (IDR), l'imagerie médicale et l'examen bactériologique des spécimens biologiques. Ce dernier constitue le diagnostic de certitude (16, 19, 24,25).

Des examens sanguins complémentaires peuvent être réalisés pour la recherche de coïnfection au VIH. Parfois, l'histologie est demandée en vue de la recherche des formes extra-pulmonaires en particulier les formes ganglionnaires (19, 24,25).

3.1.3.1 L'intradermoréaction

Il s'agit de l'injection intradermique de la tuberculine à la face antérieure de l'avant-bras. 72 heures après cette injection, il se forme une induration localisée dont la mesure permet de juger de la positivité ou non du test. Ainsi une induration avec un diamètre inférieure à 5 mm correspond à la négativité. Par contre, lorsque le diamètre est supérieur ou égal à 5 mm, le test est positif (16, 19,25).

3.1.3.2 Test de dosage de la production de l'interféron Gamma des lymphocytes

Les lymphocytes T stimulés par la présence des antigènes spécifiques du bacille de la tuberculose, produisent de l'interféron gamma spécifique. Ainsi, la présence de gamma-interféron est mesurée et un niveau de production élevé serait suggestif d'une infection tuberculeuse. Ce test est le plus souvent proposé dans le diagnostic des formes latentes chez l'immunocompétent, chez les sujets vaccinés antérieurement par le BCG et pour le suivi des personnes au contact d'un tuberculeux (19, 25,34).

3.1.3.3 Imagerie médicale

La radiographie thoracique peut être indicative pour poser le diagnostic de la tuberculose surtout chez les personnes vaccinées par le BCG (15, 24,35).

Les anomalies radiologiques usuelles sont caractéristiques, mais non pathognomoniques, par leur localisation et leur aspect : elles siègent dans les segments apicaux et postérieurs des lobes supérieurs ou segments supérieurs des lobes inférieurs. Les images les plus typiques associent les opacités nodulaires plus ou moins confluentes, les infiltrations péri-broncho-vasculaires et les cavitations (16, 25,35).

3.1.3.4 Examen bactériologique

C'est un examen qui est effectué avant l'initiation du traitement antituberculeux. De plus, il est proposé pour le suivi bactériologique du traitement antituberculeux afin de confirmer la stérilisation des lésions tuberculeuses(15).

Les prélèvements se font sur trois jours pour obtenir 3 échantillons. Ceux-ci proviennent d'une expectoration qui a été obtenue le matin à jeun. Lorsque l'expectoration n'est pas possible, le tubage gastrique, la fibroscopie bronchique avec aspiration des sécrétions bronchiques et le lavage broncho-alvéolaire peuvent être réalisés dans certains cas en pédiatrie (16, 25,30)

Aussi, d'autres prélèvements sont réalisés en cas de tuberculose extra pulmonaire. Il s'agit entre autres de : liquide céphalo-rachidien, urine, pus, sang et de prélèvements issus d'une biopsie d'un tissu(16,19).

Les méthodes bactériologiques à mettre en œuvre sont au nombre de quatre : elles comprennent la recherche de bacilles acido-alcool résistants (BAAR) par l'examen microscopique direct, la mise en culture sur milieux spécifiques, l'identification par méthode moléculaire ou biochimique des bacilles obtenus en culture et les tests de sensibilité aux antituberculeux(16,19).

- 3.1.3.4.1** L'examen microscopique direct : la mise en évidence des bacilles acido-alcoolo résistants au microscope se fait après une coloration au Ziehl-Nielsen. Les bactéries sont observables à partir d'un seuil de 104 par ml de bacilles. Aussi, l'examen microscopique ne permet pas de différencier, le bacille tuberculeux des germes atypiques **(16, 19,22)**.
- 3.1.3.4.2** La mise en culture sur le milieu solide Lowenstein Jensen : les colonies apparaissent au bout de trois à quatre semaines. Elles sont blanc-ivoire, rugueuses et adhérentes au milieu. Elles grossissent lentement pour atteindre 3-4 mm après 3 semaines ou plus **(16, 19,22)**. Elles ont alors un aspect en chou-fleur.
- 3.1.3.4.3** La mise en culture sur le milieu liquide (Mycobacterial Growth Indicator Tube) : Le fond du tube est garni d'un support en silicone imprégné d'un sel de ruthénium qui émet une lumière fluorescente lorsque la pression partielle d'oxygène diminue. La croissance des micro-organismes dans le milieu provoque une consommation d'oxygène et entraîne l'apparition de la fluorescence dont l'intensité est proportionnelle au niveau de réduction du milieu. En plaçant le tube sous une source de lumière ultraviolette, on observe alors une fluorescence de couleur orange vif dans le fond et une réflexion orange sur le ménisque de la surface du milieu. La lecture est facilitée par la comparaison avec des tubes témoins positifs et négatifs**(16,19)**.
- 3.1.3.4.4** L'identification par méthode moléculaire ou biochimique des bacilles obtenus en culture : Il s'agit de : méthodes d'amplification géniques dont la PCR (réaction de polymérisation en chaîne) qui permettent de détecter des séquences nucléotidiques spécifiques des bacilles **(19, 22,35)**.

3.1.3.4.5 Antibiogramme : pour tester la sensibilité des germes aux antibiotiques et détecter les bacilles résistants(19,21). Les trois premières méthodes étant peu sensibles, l'identification des souches se fait par hybridation moléculaire avec des sondes nucléiques spécifiques permettant de différencier les mycobactéries du complexe tuberculosis des mycobactéries atypiques(16,21).

3.2 Résistance aux antituberculeux

La résistance aux antibiotiques est la capacité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques. Elle se développe via la sélection naturelle par une mutation aléatoire ou échange de gènes résistants (transfert horizontal) entre les bactéries. On peut citer :

- La résistance naturelle ;
- La résistance acquise.

3.2.1 Résistance naturelle

Les mycobactéries du complexe *tuberculosis* et les autres mycobactéries sont par contraste avec la plupart des autres bactéries d'intérêt médical, naturellement résistantes aux principales familles d'antibiotiques comme les β -lactamines, les macrolides, les cyclines, les sulfamides et les glycopeptides. Les mycobactéries atypiques présentent également une résistance naturelle à la plupart des antibiotiques efficaces sur *Mycobacterium tuberculosis* tels que l'isoniazide, le pyrazinamide, éthambutol, l'acide p-amino-salicylique (PAS) (36).

La faible perméabilité de la paroi mycobactérienne est, en général, mise en cause pour expliquer le haut niveau de résistance naturelle des mycobactéries. En effet, cette imperméabilité naturelle est liée à la structure de la paroi, très dense et très riche en lipides dont les acides mycoliques. Mais cette très faible perméabilité ne peut expliquer à elle seule le haut niveau de résistance à certains antibiotiques (β -lactamines, cyclines...). D'autres mécanismes naturels sont impliqués et potentialisés par la faible perméabilité. La production d'enzymes

hydrolysant les antibiotiques, comme les β -lactamases de classe A à activité « pénicillinase » et d'enzymes modifiant les aminosides de type amino glycosyl acétyltransférases, a été décrite chez *Mycobacterium tuberculosis*(36).

3.3 Acquisition de la résistance

La résistance acquise aux antibiotiques chez les mycobactéries est toujours liée à des mutations des gènes chromosomiques et n'est transférable d'une souche à l'autre. Il n'a pas été décrit de plasmides ou de transposons de résistance. La résistance n'est pas transférable entre les mycobactéries présentes chez un même patient, mais elle se transmet à toute la descendance de la bactérie mutée. Chez les souches résistantes à plusieurs antibiotiques, il est clair que chacune des résistances est acquise indépendamment des autres, le plus souvent de façon successive en fonction des antibiotiques utilisés pour le traitement(37).

Les mutations apparaissent donc spontanément, avec une fréquence différente selon l'antibiotique, du fait du taux de mutation naturelle de l'ADN génomique. Cela explique la sélection de mutants résistants lorsqu'un de ces antibiotiques est utilisé en monothérapie, et ceci d'autant plus que la lésion est riche en bacilles(36).

3.4 Résistance primaire et secondaire

Deux types de résistances médicamenteuses ont été individualisés. La résistance **primaire** correspond à la résistance d'une souche de *Mycobacterium tuberculosis* isolée chez une personne qui n'a jamais reçu d'antituberculeux ou pendant moins d'un mois(38).

La résistance **secondaire** ou **acquise** se définit par la résistance d'une souche de *Mycobacterium tuberculosis* chez un patient traité avec des antituberculeux pendant un mois et plus. La résistance acquise est la conséquence de la sélection de mutants résistants aux antibiotiques lors de traitements mal conçus, mal surveillés ou mal suivis et ce quelle que soit la raison(38).

3.4.1.1 La Résistance à l'Isoniazide

Les premières résistances acquises de *Mycobacterium tuberculosis* à l'Isoniazide datent de 1963(39,40). La résistance à l'Isoniazide est la résultante d'une mutation de l'un des deux principaux gènes que sont :

- le gène *katG* qui code pour l'enzyme catalase peroxydase de *Mycobacterium tuberculosis* responsable de l'activation de l'Isoniazide. La mutation du gène *katG* est la plus répandue et est présente dans 50 à 95% des isolats cliniques résistants à l'isoniazide(39). Cette mutation est ponctuelle et rend l'enzyme non affine pour l'Isoniazide(41).
- le gène *inhA*, qui code pour l'acyl carrier protéine réductase (*inhA*), protéine impliquée dans l'élongation des acides gras et dans la biosynthèse des acides mycoliques.

La mutation conduit à la surexpression du gène *inhA* au niveau du site actif de l'enzyme *inhA* et rend la paroi bactérienne imperméable à l'acide isonicotinique (INH-NAD) (42,43).

Cette mutation est moins fréquente que celle du gène *katG* ; toutefois des mutations associant les deux gènes peuvent apparaître(39,44). Il convient de remarquer que des mutations dans des gènes autres que ces derniers sont susceptibles de provoquer des résistances à l'INH(39).

3.4.1.2 Résistance à la Rifampicine

La résistance à la Rifampicine et de façon générale aux rifamycines est liée à des mutations du gène *rpoB* codant pour la sous-unité bêta de l'ARN polymérase(44). Ces mutations concernent une région restreinte du gène *rpoB* qui s'étend du codon 511 au codon 533(45). Elles sont observées dans 96% des isolats cliniques(39). Les mutations les plus fréquentes sont les substitutions observées dans les positions 531, 526 et 516 du gène *rpoB*(44).

Ces mutations entraînent une modification de l'enzyme, diminuant ainsi la fixation ou l'accessibilité des molécules. Elles sont par ailleurs associées à un haut niveau de résistance et génèrent une résistance croisée à toutes les rifamycines(39,44). Toutefois, les mutations spécifiques dans les codons 511, 516, 518 et 522 sont associées à un faible niveau de résistance croisée à la Rifampicine et à la Rifapentine et permettent le maintien d'une sensibilité à l'égard de la Rifabutine et du Rifalazil(39).

3.4.1.3 Résistance à l'Éthambutol

La résistance de *Mycobacterium tuberculosis* à l'Éthambutol est la résultante de la mutation de l'opéron *embCAB* qui comprend le gène *embB* codant pour les arabinosyl transférase impliquées dans la synthèse de l'arabinogalactane et du lipoarabinomannane (39, 44,46).

Notons que, l'opéron se compose des gènes *embC*, *embB*, *embA* organisés dans l'ordre suivant : *embCAB*, *embC*, *embB*, *embA*. Ces gènes codent pour les protéines transmembranaires. Les mutations concernent particulièrement *embB* et rarement *embC*(39).

3.4.1.4 Résistance au Pyrazinamide

La résistance au Pyrazinamide est la résultante d'une mutation du gène *pncA* codant pour la pyrazinamidase, enzyme responsable de l'activation *in vivo* de la molécule (39, 44,45). En outre, la résistance au Pyrazinamide peut être liée à l'activité intense du mécanisme d'efflux de l'acide pyrazinoïque.

3.4.1.5 Résistance aux aminosides

Le mécanisme de résistance aux aminosides consiste en une mutation du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S et le gène de la protéine ribosomale S12 les empêchant ainsi de se lier à la sous unité 30S du ribosome bactérien(41,42).

3.4.1.6 Résistance aux quinolones

La résistance est liée à une mutation dans la composante *gyrA* du topo isomérase(44,47), ce qui empêche ces molécules d'interférer avec l'action de la sous-unité A au topo isomérase bactérienne qui est responsable de l'enroulement de l'ADN et de sa fixation à l'intérieur de la cellule bactérienne. La résistance aux quinolones est cependant rarement observée chez les souches cliniques observées, c'est pourquoi ces agents antituberculeux sont souvent utilisés dans le traitement de la tuberculose à germes multi résistants. Notons de plus qu'il existe des résistances par phénomènes d'efflux (41, 42,44).

3.4.1.7 Résistance aux thionamides

L'enzyme *inhA* est inhibée par la forme activée de la pro drogue Ethionamide. Ceci concourt à l'inhibition de la biosynthèse des acides mycoliques. Alors une mutation dans le gène *inhA* qui code pour l'enzyme *inhA* génère une résistance croisée à l'Isoniazide et aux thionamides structurellement proches de l'Isoniazide(39,45).

3.4.1.8 Résistance à la D- Cyclosérine

La résistance à la D-Cyclosérine serait due à une surexpression du gène *ddl* qui code pour la D-ala-D-ala ligase. Ce qui empêcherait l'inhibition de cette enzyme par la molécule(46).

3.4.1.9 Résistance aux Acide para-amino-salicyliques (PAS)

La résistance serait due à une mutation du gène *thyA* qui codant pour l'enzyme thymidylate synthase agirait sur l'activation du médicament empêchant de ce fait l'inhibition de la synthèse de l'acide folique et du métabolisme du fer (39, 42,46).

3.4.1.10 Résistance à la Thiacétazone

Le mécanisme de résistance résulte d'une mutation du gène *mmA₄* qui code pour la méthyl transférase requise pour la synthèse des méthoxyles et cétones dans les acides mycoliques (39, 45,46).

La résistance peut être aussi associée à une mutation du gène *ethA* codant pour l'activation enzymatique des thionamides de même que de la Thiacétazone entraînant ainsi une résistance croisée à ces composés (39, 45,46).

3.4.2 Situation épidémiologique de la multirésistance dans le monde

L'émergence de la résistance aux médicaments antituberculeux dans un grand nombre de pays est devenue un problème majeur de santé publique et constitue un obstacle au contrôle efficace de la tuberculose. L'incidence de la tuberculose multi résistante varie considérablement d'une population et d'une région à une autre(48).

En 2017, dans le monde, 160 684 cas de tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (TB-MR/RR) ont été détectés et notifiés (soit une légère augmentation par rapport aux 153 119 cas recensés en 2016). Parmi ces cas, 139 114 personnes au total (87 %) suivaient un traitement faisant appel à un schéma thérapeutique de seconde intention, soit une augmentation par rapport au chiffre de 129 689 enregistré en 2016. Toutefois, cela ne représentait que 25 % des 558 000 personnes chez qui une tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (TB-MR/RR) est survenue en 2017, d'après les estimations. À elles seules, la Chine et l'Inde comptaient 40 % des cas non traités. Ces deux pays et huit autres regroupent 75 % des personnes non traitées (1, 49,50). Dans toutes les régions du monde, la proportion de cas multirésistants est plus élevée chez les malades ayant déjà reçu un traitement antituberculeux dans le passé et qui rechutent. Une TB-MDR doit être évoquée en cas de non réponse au traitement, en cas de rechute ou de récurrence, si le patient est séropositif et/ou s'il provient d'une région à forte endémie de TB-MDR.

En cas de suspicion, il est nécessaire de retracer l'historique thérapeutique du patient (antituberculeux reçus, durée d'utilisation, observance, antibiogramme du cas-source) et de réaliser des tests de sensibilité étendus le plus rapidement possible. Si l'état clinique du patient le permet, il est préférable d'attendre les résultats de ces tests avant de concevoir un traitement approprié(51)

3.4.3 Les résistances multiples

3.4.3.1 La tuberculose multirésistante

La tuberculose multirésistante appelée TB-MDR à partir de l'abréviation anglo-saxonne (*Multi Drug Resistant tuberculosis*) est définie comme une maladie causée par une souche de *Mycobacterium tuberculosis* résistant au moins aux deux antituberculeux majeurs les plus efficaces utilisés dans le traitement de première ligne (isoniazide et rifampicine) (38).

Les tuberculoses multirésistantes sont évidemment plus difficiles à traiter puisqu'elles nécessitent l'utilisation des antituberculeux de seconde ligne moins efficaces, plus toxiques et durant une période plus longue. Le taux de réussite du traitement chez les patients atteints de TB-MDR se situe entre 60 et 75 % selon les molécules de seconde ligne utilisées alors qu'il est de 95 % chez le patient atteint d'une tuberculose sensible(52).

3.4.3.2 La tuberculose ultrarésistante

Une souche est dite ultrarésistante ou XDR (*extensively Drug-Resistant tuberculosis* ou TB-XDR) en cas de résistance *in vitro* à l'isoniazide, à la rifampicine, à un fluoroquinolone et à au moins un des agents injectables de seconde intention : amikacine, kanamycine ou capréomycine(53).

Le pronostic des tuberculoses XDR est beaucoup plus sombre et le taux de réussite au traitement chute à 30-50 %(49)

3.4.3.3 La tuberculose pré-ultrarésistante

Entre la tuberculose multi résistante (TB-MDR) et la tuberculose ultrarésistante (TB-XDR), il existe la tuberculose pré-ultrarésistante (TB-pré XDR) qui peut être définie comme une tuberculose multi résistante avec en plus une résistance à un fluoroquinolone ou à un agent injectable de seconde intention(54).

3.4.4 Tests de détection des mutations de résistance

La détection rapide des souches de *Mycobacterium tuberculosis* multi résistantes (MDR), voire ultra résistantes (XDR) représente une des avancées majeures dans le diagnostic de la tuberculose. En pratique, la détection moléculaire de la résistance à la rifampicine est utilisée pour la recherche des souches multi résistantes. Cette résistance est généralement associée à celle de l'isoniazide dans de nombreux pays où la mono résistance à la rifampicine reste rare. De plus cette détection est simple puisqu'elle repose sur l'étude d'une séquence de 81 pb du gène *rpoB* où sont localisées les mutations chez près de 95% des souches rifampicine résistantes(55,56).

Actuellement, les tests commercialisés s'appuient sur deux approches distinctes associant l'identification de l'espèce *Mycobacterium tuberculosis* complexe et la détermination de la résistance à la rifampicine et/ou à l'isoniazide.

La première approche utilise une technique d'amplification génique suivie d'une hybridation inverse sur bandelette et la seconde utilise le principe de la polymérase by chain reaction (PCR) en temps réel (GeneXpert MTB/RIF) (55).

Les méthodes d'hybridation sur bandelettes (LPA) sont basées sur des techniques d'hybridation reverse et s'avèrent très fiables pour la détection des souches multi résistantes en mettant en évidence des mutations dans les gènes de résistance à la rifampicine et/ou à l'isoniazide. Parmi ces tests, nous pouvons citer : INNO-LiPA Rif-TB détectant la résistance à la rifampicine, génotype MTBDR_{plus} détectant la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide et génotype

MTBDRs/ détectant la résistance aux antituberculeux de seconde ligne, les fluoroquinolones, les Aminoglycosides et l'éthambutol(57).

Le GeneXpert MTB/RIF est une PCR en temps réel automatique, il détecte simultanément le complexe *Mycobacterium tuberculosis* et la résistance à la rifampicine et fournit des résultats précis en moins de deux heures permettant d'instaurer le même jour un traitement approprié au patient(58). En plus de sa rapidité, cette technique présente une meilleure sensibilité que les méthodes de PCR conventionnelles. Elle est supérieure à 95% quand il s'agit de prélèvements respiratoires ayant un examen direct positif et varie entre 65 et 77% en cas d'examen microscopique négatif. La spécificité de ce test est très élevée (97 à 100%) (55).

A ce titre, le test GeneXpert MTB/RIF est fortement recommandé par l'OMS comme test de diagnostic initial chez les patients suspects de TB-MDR ou d'une tuberculose associée au VIH(59). Mais plusieurs points doivent être discutés, tels que le coût trop élevé, l'approvisionnement régulier, la disponibilité ininterrompue surtout dans les pays à faible revenu. Tous ces facteurs entrent en compte dans ces pays et limitent la rentabilité de ce test(55).

L'OMS souligne que ces tests ne peuvent pas remplacer les besoins en culture et antibiogramme conventionnel, seuls capables de suivre l'évolution bactériologique sous traitement et de détecter les résistances aux antibiotiques autres que la rifampicine. Si le test révèle une tuberculose multi résistante, il est recommandé de commencer le traitement en attendant le résultat complet de l'antibiogramme conventionnel toujours considéré comme la norme de référence pour confirmer la résistance(60).

4 Régimes thérapeutiques et effets indésirables

4.1 Antituberculeux

Les antituberculeux constituent du point de vue de leur structure, une classe hétérogène de médicaments caractérisée par la diversité de leur origine

pharmaco chimique. Aussi, leur classification a été envisagée peu après leur introduction en thérapeutique infectieuse par l’OMS en termes de « médicaments de première ligne ou première intention » et « médicaments de seconde ligne » associés dans les régimes thérapeutiques en considération des critères suivants : efficacité et résistance, toxicité, tolérance, volume et prix(61).

4.1.1 Les antituberculeux en cas de tuberculose multirésistante au Mali (PNLT Mali 2016)

Au Mali, le taux de tuberculose multirésistante parmi les nouveaux cas (TB-MR) est à 0,9% et à 14% parmi les retraités. Il s’agit d’une estimation faite par l’OMS lors d’une enquête nationale. La tuberculose à bacilles multirésistants est fabriquée par l’homme dans la majorité des cas. Cela est souvent la conséquence du non-respect des directives de prise en charge des cas de tuberculose telles que recommandées par le programme au pays(5).

C’est ainsi que le Mali a adopté un schéma court de (09) neuf mois à partir de janvier 2018. Un schéma court constituer de deux phases :

- Une phase d’attaque de (04) mois : 4(Km-Mfx-Pto-H-Cfz-E-Z)
- Et une phase d’entretien de (05) mois : 5(Mfx-Cfz-E-Z)

Ces antituberculeux sont utilisés en cas de résistance à un ou plusieurs antituberculeux majeur de première ligne :

- Kanamycine (Km) injectable
- Moxifloxacin 400 mg (Mfx)
- Prothionamide 250 mg (Pto)
- Clofazimine 100mg (Cfz)
- Isoniazide (forte) 300mg (H)
- Ethambutol 400mg (E)
- Pyrazinamide 400mg (Z)

Et l’administration est faite en fonction du poids du patient.

4.1.2 Médicaments de première ligne

Les médicaments de première ligne ou antituberculeux majeurs sont les plus efficaces. Leur utilisation en association permet d'éviter l'apparition de résistances(62). Au nombre de quatre à savoir l'Isoniazide (INH), la Rifampicine (RIF), le Pyrazinamide (PZA) et l'Éthambutol (EMB), ils sont utilisés en première intention sauf en pédiatrie(62).

Tableau I : Antituberculeux de première ligne

<u>Médicaments</u>	<u>Posologie quotidienne (maximum)</u>
Isoniazide (INH ou H)	A : 4-5 mg/kg (300 mg)
PO ou IV	E : 10-15 mg/kg (300 mg)
Rifampicine (RMP ou R)	A : 10 mg/kg (600 mg)
PO ou IV	E : 10-20 mg/kg (600 mg)
Ethambutol (EMB ou E)	A : 15-20 mg/kg (1600 mg)
PO ou IV	E : 15-20 mg/kg (1000 mg)
Pyrazinamide (PZA ou Z)	A : 20-25 mg/kg (2000 mg)
PO ou IV	E : 15-30 mg/kg (2000 mg)

PO : per os ; IV : intraveineux ; A : adulte ; E : enfant

¹ les posologies adultes commencent à partir de l'âge des 15 ans. Les enfants de poids supérieur à 40 kg sont considérés en posologie adulte.

4.1.3 Médicaments de seconde ligne

Les médicaments de seconde ligne ou antituberculeux mineurs sont des molécules appartenant à des classes chimiques diverses, actives sur *Mycobacterium sp*, utilisées après un échec du traitement par les antituberculeux majeurs. Elles sont considérées comme moins efficaces et/ou

plus toxiques(62). Ces médicaments sont utilisés pour le traitement des cas de tuberculose à bacilles multi résistants apparente ou avérée(63). Ce sont :

- Les antibiotiques appartenant à la famille des aminosides. Lorsqu'on soupçonne fortement ou que l'on a prouvé la résistance à la Streptomycine, il est possible d'utiliser l'effet bactéricide d'un autre aminoside contre les bactéries actives en multiplication(64) en l'occurrence la Kanamycine et l'Amikacine qui sont aussi actives et mieux tolérée que la Kanamycine.
- Les antibiotiques appartenant à la famille des polypeptides. La Capréomycine peut être utilisé à la Kanamycine et à l'Amikacine.
- Ethionamide et le Prothionamide appartenant à la famille des thionamides. A noter que le Prothionamide pourrait être mieux toléré que l'Ethionamide dans certaines populations(61,65).
- Les quinolones antibactériennes. Elles sont dotées d'une bonne action bactéricide, elles sont utiles en association avec d'autres médicaments(44,66). Ce sont la Moxifloxacin et la Lévofoxacin.
- La D-Cyclosérine est un antituberculeux bactériostatique utilisé en association pour prévenir la résistance. Cependant, sa forte toxicité limite son emploi(61).
- L'acide *Para*-Amino-Salicylique. Utile dans le passé pour prévenir la résistance à l'Isoniazide et à la Streptomycine. Il continue de jouer le même rôle aujourd'hui pour d'autres molécules bactéricides(61,66).
- La Thiacétazone : C'est un bactériostatique, utilisé dans le traitement de la tuberculose des patients infectés par *Mycobacterium tuberculosis* multirésistants dans certains pays en voie de développement(62,67).

Tableau II : Antituberculeux de deuxième ligne

<u>Groupes</u>	<u>Molécules</u>
Groupe 1 : 1 ^{ère} ligne	Ethambutol Pyrazinamide Rifabutine
Groupe 2 : injectables	Kanamycine Amikacine Capréomycine Streptomycine
Groupe 3 : fluoroquinolones	Moxifloxacin Lévoﬂoxacin Ofloxacin
Groupe 4 : 2 ^{ème} ligne orale bactériostatique	Ethionamide Prothionamide Cyclosérine Terizidone Acide p-Amin salicylique (PAS)

Groupe 5 : activité douteuse (non recommandés par l'OMS)

Clofazimine

Linézolide

Clarithromycine

Amoxicilline/acide clavulanique

Imipenème/cilastatine

Isoniazide à forte dose

(16 -20 mg/kg/j)

4.2 Aspects pharmacologiques

4.2.1 Les amides pyrimidiques et analogues

Les Amides pyrimidiques et analogues sont des antibactériens de synthèse totale possédant une activité bactéricide sur les mycobactéries en particulier *Mycobacterium tuberculosis*. Du point de vue chimique, ils possèdent dans leur structure chimique respective un hétérocyclique pyrimidique ou pyrazinique porteur d'un groupement amide, ou de ses dérivés thionamides ou carbohydrazide(44,66).

Le chef de fil de ce groupe chimique antituberculeux est l'isoniazide.

4.2.1.1 Isoniazide (INH)

L'isoniazide (INH) est commercialisé sous forme de comprimés à 50 et 150 mg, ampoules IV ou IM à 500 mg sous le nom de Rimifon®. Il est utilisé aux doses de 4 à 5 mg/kg/jour chez l'adulte et 10 à 15 mg/kg/jour chez l'enfant en début de traitement sans dépasser 300 mg/jour.

L'isoniazide est l'antituberculeux le plus utilisé. C'est un hydrazide de l'acide isonicotinique, son activité a été décrite en 1952. Il fut synthétisé 40 ans plus tôt à partir d'isonicotinate d'éthyle et d'hydrazine par Meyer et Mally en 1912(68).

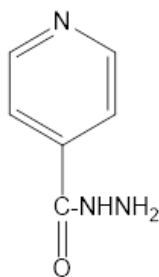


Figure 4 : Structure chimique de l'isoniazide

- **Mécanisme d'action de l'Isoniazide**

L'isoniazide est une prodrogue nécessitant une activation *in vivo* pour donner le métabolite actif. Il agirait par inhibition de la biosynthèse des acides mycoliques, qui sont des constituants essentiels de la paroi mycobactérienne.

Bien que son mécanisme d'action moléculaire ne soit pas encore complètement élucidé, il est admis que l'isoniazide déploie son activité par un processus impliquant deux étapes intracellulaires à savoir(64) :

- Une étape d'activation par la catalase peroxydase KatG
- Une étape d'inhibition caractérisée par une interférence de la forme activée avec la biosynthèse des acides mycoliques.

- **Relations structure-activité**

L'isoniazide étant une prodrogue, les études de relation structure-activité ont été établie *in vivo*(67).

Celles-ci permettent d'établir que :

- L'entité 4-pyridine hydrazide constitue le substrat indispensable à l'induction de l'activité antituberculeuse. Le remplacement de la cétone hydrazide en C4 de l'Isoniazide par un groupement carbothioamide conduit aux thionamides également antituberculeux(44).

Dans la série chimique des thionamides obtenue par pharmacomodulation de l'Isoniazide, les études de relation structure-activité ont montré que(44) :

- le motif 4-pyridine carbothioamide constitue également le substrat indispensable à l'induction de l'activité antituberculeuse.

Le groupement alkyle de type méthyle (Ethionamide) ou propyle (Prothionamide) en position 2 de la pyridine seront à l'origine d'une amélioration de l'activité antituberculeuse. Le remplacement de l'hétérocycle pyridinique par un noyau pyrazine doublé de l'adjonction d'une fonction amide en position 2 de la pyrazine conduit au Pyrazinamide. Le pyrazine-2-amide constitue également un substrat indispensable à l'activation enzymatique *in vivo*. Cette molécule n'est active qu'en milieu acide. Tout remplacement du noyau pyrazine conduit à une perte d'activité. De même, toute modification de la fonction amide en position 2 conduit à une perte d'activité(44).

Ce groupe est composé des antituberculeux les plus puissants et les mieux tolérés développés dans la première partie. Pour les patients dont les souches sont résistantes à de faibles concentrations d'isoniazide mais sensibles à des concentrations élevées, l'utilisation d'isoniazide à forte dose peut présenter certains avantages (quand il est utilisé à forte dose, l'isoniazide est considéré comme un médicament de deuxième ligne) (44,55).

- **Effets indésirables**

C'est un antituberculeux dit majeur car bactéricide, de bonne diffusion intra et extracellulaire, et présentant un risque de résistance moyen (1/105) (55).

Les effets indésirables liés à ce traitement concernent 5% des patients traités(69). On retrouve le plus fréquemment une hépatotoxicité avec cytolyse (élévation des transaminases). Des neuropathies périphériques, doses dépendantes, majoritairement à type de paresthésies, mais pouvant aller jusqu'à la névrite optique rétrobulbaire sont retrouvées chez 2% des patients, elles sont souvent liées à un déficit en vitamine B6. Des cas de troubles psychiques sont décrits, avec des cas d'insomnie, d'agitation voire de psychose réversible. L'Isoniazide peut aussi être responsable de troubles cutanés (rash, photosensibilité), de troubles hématologiques avec parfois leucopénie et neutropénie sévères pouvant justifier l'arrêt du traitement. Il a par ailleurs été décrit des cas de fièvre isolée, à différencier de la fièvre persistante en cas de résistance au traitement(44,55).

Par ailleurs, l'Isoniazide présente des risques d'interactions médicamenteuses qui doivent être prises en compte, liés à l'inhibition du cytochrome P450 (diminution du catabolisme hépatique de certains médicaments).

4.2.1.2 Pyrazinamide (PZA)

Le pyrazinamide (Pirilène®, comprimé à 500 mg) est utilisé à la posologie de 20 à 25 mg/kg/jour.

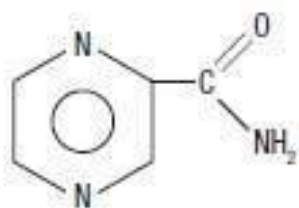


Figure 5 : Structure chimique du pyrazinamide

Comme l'INH, le pyrazinamide est un dérivé du nicotinamide. Le pyrazinamide était connu depuis 1952 mais avait été rapidement abandonné en raison de sa toxicité hépatique. De nombreuses longues études ont conduit à le réhabiliter dans les années 1980.

C'est une prodrogue qui nécessite une activation par une pyrazinamidase codée par le gène *pncA*. Le résultat est une accumulation d'acide pyrazinoïque, forme active sur les bacilles « semi-dormants » dans un environnement à pH acide mais pas à pH neutre(70). Cette activité en milieu acide est la particularité du pyrazinamide. En effet, il agit sur les bacilles de *Mycobacterium tuberculosis* en milieu acide (intra macrophagiques), non éliminés par les autres antituberculeux. Cet environnement acide est produit en cas d'inflammation due aux bacilles tuberculeux. Cependant, même à pH acide, le pyrazinamide tue lentement et de façon incomplète le *Mycobacterium tuberculosis*.

- **Mécanismes d'action**

Son mode d'action est encore mal connu, la cible pourrait être le complexe FAS-I impliqué dans la synthèse des acides gras à courte chaîne de la paroi(71).

Son introduction dans le traitement de base de la tuberculose a permis de réduire la durée de traitement de 9 ou 12 mois à une durée de 6 mois.

- **Effets indésirables**

Le Pyrazinamide est efficace sur les bacilles intracellulaires, et permet de raccourcir la durée du traitement.

C'est l'antituberculeux qui serait responsable du plus grand nombre d'effets indésirables(69). Au niveau hépatique, les hépatites cytotoxiques doses-dépendantes sont diminuées par la réduction des posologies et sont souvent réversibles. Les réactions cutanées et digestives sont elles aussi réversibles à l'arrêt. Des arthralgies sont décrites chez 1 à 7% des patients, et sont probablement liées à l'hyperuricémie induite par la molécule.

C'est un des antituberculeux les moins bien tolérés, et est à l'origine des fréquents effets indésirables. Parmi ceux les plus fréquemment retrouvés, la

toxicité hépatique est l'effet le plus redouté, d'autant plus que les autres antituberculeux sont hépatotoxiques. Il est d'ailleurs contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatocellulaire ou d'insuffisance rénale. Cette toxicité est toutefois réduite avec des posologies de 20 à 25 mg/kg/jour et avec des traitements qui n'excèdent pas deux mois. Des arthralgies sont également constatées dues à une hyper uricémie induite par le métabolite actif (acide pyrazinoïque) qui entre en compétition avec l'acide urique au niveau de la sécrétion tubulaire de celui-ci. Cette hyperuricémie peut favoriser la survenue de crise de goutte. Une photosensibilisation en cas d'exposition au soleil peut aussi être observée.

4.2.1.3 Ethionamide (Trecator®) et Prothionamide

Ces molécules de la famille des thionamides sont des pros drogues, analogues de structure de l'isoniazide ayant une activité bactériostatique contre la tuberculose en inhibant la synthèse des acides mycoliques. La pharmacocinétique des deux principes actifs est très semblable, mais le prothionamide est mieux toléré. Leurs effets indésirables gastro-intestinaux, hépatiques et neurologiques limitent leur prescription(56). On introduit souvent ethionamide ou le prothionamide dans le schéma thérapeutique en raison de leur faible coût ; toutefois ces molécules présentent une résistance croisée complète entre elles et une résistance croisée partielle avec l'isoniazide(51). Ethionamide est disponible en France sous ATU nominative.

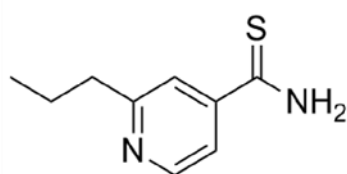


Figure 6 : Prothionamide

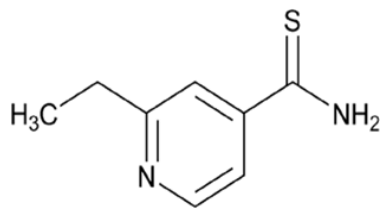


Figure 7 : Ethionamide

4.2.1.4 Ethambutol

- **Définition-structure chimique**

L'Éthambutol ou 2,2-(éthylène diamine) bis [(2S)-butan-1-ol] est un dérivé de l'éthylène diamine antibactérien de synthèse. Seul l'isomère dextrogyre du *N, N'*-bis (hydroxyméthyl-1 propyl)-éthylène diamine est doué d'activité antituberculeuse(66,72).

L'éthambutol (Dexambutol®, comprimé à 500 mg et Myambutol®, comprimé à 400 mg et solution injectable 1000 mg) est utilisé à la posologie de 15 à 20 mg/kg/jour. C'est un dérivé synthétique appartenant à la famille des éthyldiamines (ou éthylène diamines) et utilisé sous la forme d'isomère optique pur de configuration SS.

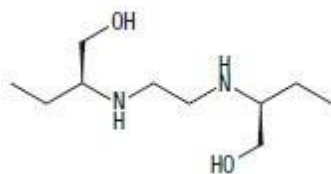


Figure 8 : Structure chimique de l'éthambutol

L'éthambutol possède une double action. D'une part il inhibe la synthèse de l'arabinogalactane et du lipoarabinomannane composants de la paroi bactérienne. D'autre part, en dégradant cette paroi bactérienne, il améliore la pénétration des autres antituberculeux, comme la rifampicine. L'éthambutol agit sélectivement sur les mycobactéries typiques humaines et bovines et atypiques. Son action vise les bacilles des cavernes et les bacilles intra

macrophagiques. Il n'existe pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux. Les résistances primaires à l'éthambutol sont inférieures à 1%(73). Pour éviter l'émergence de résistances acquises en monothérapie, l'éthambutol sera toujours associé à un ou plusieurs antituberculeux. Lors de la phase initiale du traitement, il permettrait d'éviter la sélection de mutants en cas de suspicion de résistance à l'isoniazide.

L'éthambutol est un antituberculeux globalement bien toléré par les patients. Toutefois, il présente un risque de toxicité au niveau du nerf optique qui justifie un suivi attentif du traitement. Ces effets indésirables se manifestent soit par une névrite optique rétrobulbaire, soit par une toxicité rétinienne(74).

- **Relations structure-activité**

Elles ont permis d'établir que :

- Le pharmacophore de cette molécule est le motif éthylène-diamine. La conformation (S, S) des carbones asymétriques adjacents aux amines est indispensable à l'activité de même que la distance entre les deux atomes d'azote(75).
- Le remplacement des groupements hydroxy-méthyl par des groupements alkyles possédant un nombre de carbone supérieur à 5 (C > 5) entraîne une augmentation de la lipophile et partant une meilleure diffusion tissulaire(75).

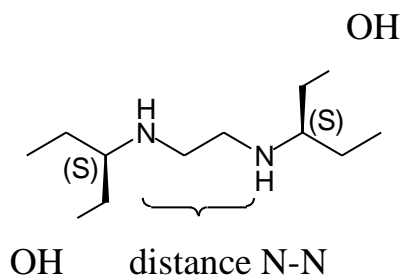


Figure 9 : Eléments structuraux d'activité de l'Éthambutol

- **Effets indésirables**

L'effet indésirable majeur est ophtalmologique avec des névrites optiques rétrobulbaires, souvent bilatérales, provoquant une baisse d'acuité visuelle, des scotomes centraux, une dyschromatopsie d'axe jaune-bleu, pouvant survenir dans les semaines suivant l'arrêt du traitement, et généralement réversible si le traitement est arrêté précocement.

4.2.1.5 Antituberculeux injectables-Aminosides et composés apparentés

- **Définition et structure chimique**

Il convient d'administrer un agent injectable du groupe 2 à tous les patients chez lesquels on a mis en évidence ou on suspecte une pharmacosensibilité. Parmi les aminosides, la kanamycine ou l'amikacine sont les premiers choix pour l'utilisation d'un agent injectable étant donné les taux élevés de résistance à la streptomycine chez les patients atteints de tuberculose pharmacorésistante.

En effet, la streptomycine qui est le premier antibiotique utilisé dans le traitement de la tuberculose, est maintenant classée dans les antibiotiques de deuxième ligne comme la kanamycine, l'amikacine et capréomycine. Ces aminosides (streptomycine, kanamycine et amikacine) agissent sur la synthèse protéique. La cible principale est le ribosome et en particulier la sous-unité 30S. La liaison au ribosome entraîne l'inhibition de la traduction de l'ARNm en protéines et conduit donc à une altération de la synthèse des protéines. Leur activité bactéricide ne s'exerce que sur les bacilles extracellulaires en multiplication. Ces molécules provoquent des effets indésirables caractéristiques de la famille des aminosides : oto- néphrotoxicité et présentent des résistances croisées.

De plus, ces deux agents peu onéreux, ont une plus faible ototoxicité que la streptomycine et ont été utilisés à grande échelle pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante partout dans le monde. On considère que

l'amikacine et la kanamycine sont très semblables et qu'elles sont associées à une très forte fréquence de résistance croisée. Si un isolat résiste à la fois à la streptomycine et à la kanamycine, ou si les données montrent des taux élevés de résistance à l'amikacine et à la kanamycine, il convient d'employer la capréomycine (Capastat®), disponible sous ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) (51). Cette structure très différente des aminosides agit, elle aussi, sur la synthèse des protéines entraînant les mêmes effets indésirables(76).

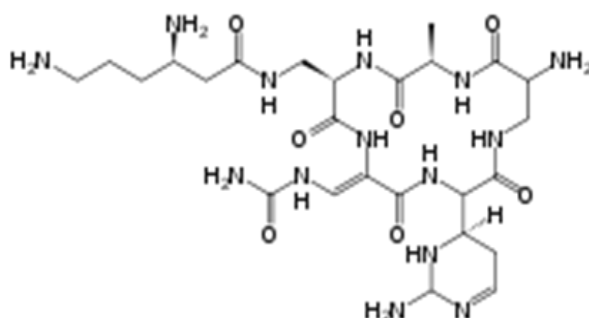


Figure 10 : Capréomycine

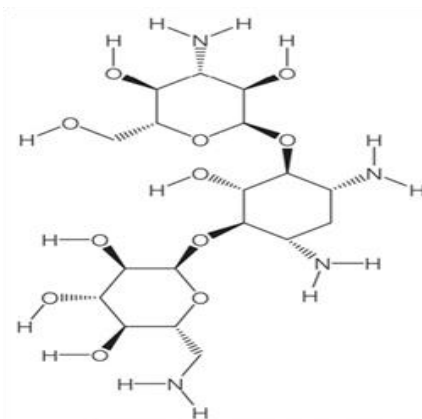


Figure 11 : Kanamycine

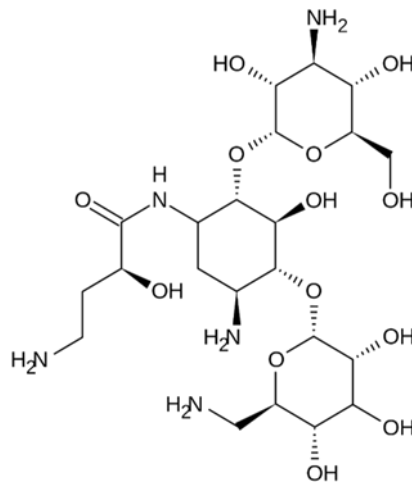


Figure 12 : Amikacine

- **Mécanisme d'action**

Ces molécules (Streptomycine, Amikacine, Kanamycine, Capréomycine) agissent préférentiellement dans un milieu alcalin comme le milieu extracellulaire. Ces molécules agissent en inhibant la synthèse des protéines.

Cette inhibition fait suite à la liaison irréversible qui s'établit entre ces molécules et la sous-unité 30S du ribosome (ARN 16S) de la mycobactérie(66). Ce qui entraîne une lecture erronée du message de la mARN au cours de la traduction. Les sites d'action sont la sous unité 30S du ribosome au niveau de la protéine ribosomale 12S ainsi que 16S pour la Streptomycine et 16S pour les autres aminosides(77). Quant à la Capréomycine, elle se lierait à l'interface entre la sous-unité 30S et la sous-unité 50S du ribosome mycobactérien.

- **Relations structure-activité**

Les études de relations structure-activité (RSA) en série aminoside à activité antituberculeuses ne sont pas suffisamment décrites dans la littérature. En effet, selon la nature de l'aminocyclitol (streptidine ou 2-désoxystreptamine) et de la position des substituants sur celui-ci, les sites de liaisons sur la sous unité 30S ribosomale diffèrent légèrement(44). Par conséquent, il est difficile de généraliser les RSA pour cette famille. Néanmoins, il est important de noter que les groupes amines en C6' dans les dérivés de la 2-désoxystreptamine confèrent la sélectivité de ces composés avec les ribosomes des procaryotes(44) (**Figure 22**).

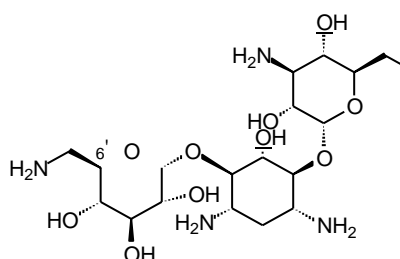


Figure 13 : Structure de la Kanamycine

Les études de RSA en série des polypeptides (Capréomycine) sont limitées. Cependant, elles ont permis d'établir que(44) :

- L'alanine (Capréomycine B) et la sérine (Capréomycine A) en position 1 ont une activité antituberculeuse.
- Le groupement uréide admet des modifications de type *N*-alkyle.

4.2.1.6 Les quinolones (FQ)

Les quinolones sont des antibactériens de synthèse à pouvoir bactéricide et à spectre d'action antibactérien relativement large incluant les bactéries tant à Gram (-) que (+) ainsi que les germes à développement intracellulaire. Du point de vue de leur constitution chimique, elles possèdent toutes la structure de base

de type γ -pyridone ou 4-pyridone porteuse d'une fonction acide carboxylique en position 3. Une telle structure 4-pyridone (entité A) est :

- d'une part substituée au niveau de l'azote en position 1 (N_1), le plus souvent : groupe alkyle ou cycloalkyle de petite taille (éthyle ou cyclopropyle) ou un groupe de type difluorophenyl
- et d'autre part accolée à une entité chimique B, de nature aromatique (benzénique) ou hétéro-aromatique (pyridine ou pyrimidine) porteuse d'un atome de fluor en position 6 et un hétérocycle de nature pipérazinique ou pyrrolidinique en position 7 (**Figure 23**).

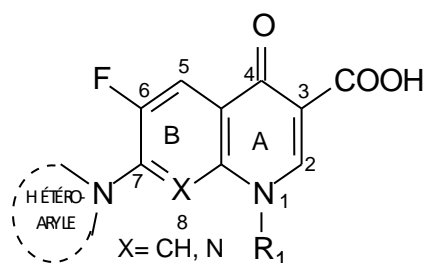


Figure 14 : Structure générale des quinolones antibactériennes

- **Mécanisme d'action**

La quinolone agirait par inhibition de l'ADN gyrase (Topoisomérase II) et du topo isomérase IV, ce qui entraîne la mort de la bactérie(67,77).

Elles interfèrent en effet, avec l'action de la sous-unité A du topo isomérase bactérienne qui est responsable du désenroulement de l'ADN(26,28).

- **Relation structure-activité**

Les informations relatives aux relations structure-activités antituberculeuses des quinolones sont limitées(44).

Cependant, il est indiqué que l'activité de la classe des quinolones contre *Mycobacterium tuberculosis* est principalement dépendante des interactions quinolones-ADN gyrase (cible biologique).

Aussi, est-il établi que(44,75), le vecteur pharmacophore responsable de l'induction et du maintien de l'activité est l'acide 1,4-dihydro 4-oxoquinoline-3-carboxylique. Les fonctions cétone et acide carboxylique respectivement en positions 4 et 3 sont indispensables à l'établissement de la liaison avec l'ADN gyrase(44,75).

Les positions N1, C7 et C8 sont les plus importantes pour l'activité antituberculeuse(44,75). Ainsi, celle-ci est conditionnée par les caractéristiques structurales suivantes :

- La position N1 qui module la puissance d'activité antituberculeuse et les caractéristiques pharmacocinétiques des quinolones doit être substituée par des groupements favorisant l'encombrement stérique. De façon optimale, ces groupements sont de type cyclo propylée. (Exemple : Ciprofloxacine) suivie par le 2,4-difluorophényle puis du tertio butyle. Particulièrement, le 2,4difluorophényle augmente l'activité contre les formes anaérobies(44,75).
- La substitution en C7 par un hétérocyclique azoté (pipérazinyle ou pyrrolidinyle) oriente le spectre d'action antibactérien et conditionne les performances pharmacocinétiques des molécules obtenues(44,75).

C'est ainsi que :

- un reste pipérazinique et ses dérivés alkylés et N-alkylés orientent et exaltent l'activité antibactérienne vers les germes à Gram (-),
- Par contre un reste aminopyrrolidine, amino bicyclo pyrrolidine et leurs dérivés alkylés et N Alkylés orientent et potentialisent l'action antibactérienne vers les seuls germes à Gram (+).

La substitution en C8 par un atome d'halogène (F, Cl, Br) ou un méthoxy (OCH₃) voire d'un atome d'azote pyridinique sur le vecteur pharmacophore de type 1,4-dihydroquinoléine (Benzopyridone) conduit à l'amélioration de l'activité contre les germes à Gram (+), les germes anaérobies et certains bacilles.

Par ailleurs cette variation structurale induit une meilleure biodisponibilité par voie orale et un temps de demi-vie d'élimination plus longue d'où des administrations de médicaments uni quotidienne(44,75). Le fluor en position 6 des quinolones n'est pas indispensable à l'activité antituberculeuse mais il augmente les effets intrinsèques et l'activité antituberculeuse de la molécule. La position 6 influence par ailleurs la tolérance globale de la molécule(44,75). Le carbone C2 de façon optimale ne doit pas être substitué car il est proche du site de liaison avec l'ADN gyrase(44,75). La substitution en C5 par un groupe amine (NH₂), méthoxy (OCH₃) voire méthyle (CH₃) conduit à un élargissement du spectre d'action antibactérien vers les germes à Gram (+). Cet élargissement du spectre d'activité est consécutif à l'augmentation de l'affinité des quinolones avec les enzymes des bactéries Gram(+) et ceci quelle que soit la nature de l'hétérocycle azoté en position 7.

Cette famille d'antibiotiques est couramment utilisée dans le traitement de nombreuses infections respiratoires et urinaires. Certaines fluoroquinolones (lévofloxacine, ofloxacine) sont actifs sur l'ADN gyrase de *Mycobacterium tuberculosis* et sont de ce fait couramment utilisées hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en cas de multi résistances.

Tous les patients devraient recevoir un médicament du groupe 3 si la souche est sensible ou s'il est suspecté que l'agent pourrait être efficace. La ciprofloxacine n'est plus recommandée pour traiter la tuberculose pharmaco sensible ou pharmacorésistante. Actuellement, les fluoroquinolones les plus puissante sont

les suivantes dans l'ordre décroissant, sur la base de leur activité in vitro et de tests sur les animaux : moxifloxacin = lévofloxacin > ofloxacin(78).

Bien que l'ofloxacin soit souvent utilisée en raison de son coût, les FQ plus récentes (moxifloxacin et lévofloxacin) sont plus efficaces et ont des profils similaires en termes d'effets indésirables. De plus les fluoroquinolones de nouvelle génération peuvent avoir une certaine efficacité contre les souches résistantes à l'ofloxacin. La moxifloxacin ou la lévofloxacin sont les fluoroquinolones à privilégier(60). Cependant dans les régions aux ressources limitées, l'ofloxacin est un choix acceptable dans le traitement de la TB pharmacorésistante sensible à l'ofloxacin. Les données sur l'utilisation à long terme des FQ étant limitées, la vigilance dans la surveillance est de mise pour toutes les molécules de cette famille.

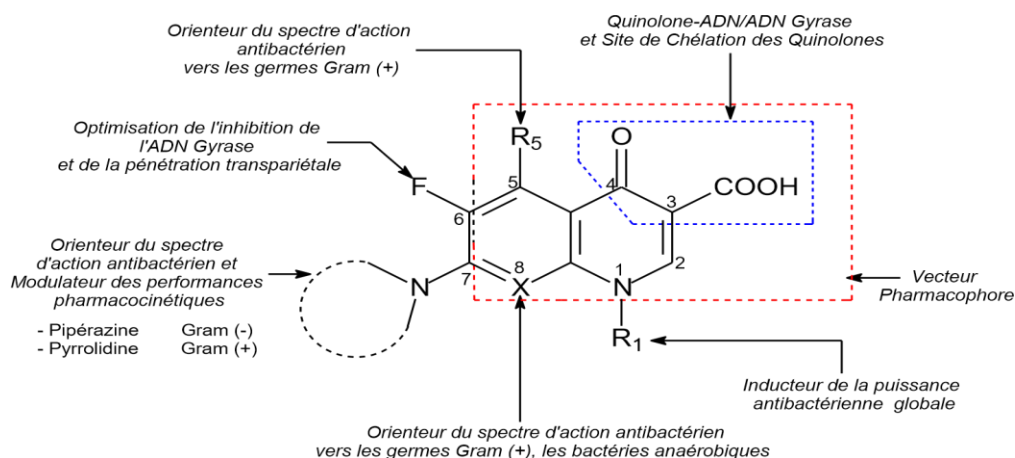


Figure 15 : Principales variations structurales en série des quinolones (44, 63, 75,79)

4.2.1.7 Les médicaments du groupe 5

Les médicaments du groupe 5 appelés parfois « médicaments de troisième ligne » ne sont pas recommandés par l’OMS pour une utilisation de routine dans la tuberculose multirésistante en raison de leur efficacité incertaine. Ils peuvent être utilisés dans les cas où il est impossible de concevoir des schémas thérapeutiques adéquats avec les médicaments des groupes 1 à 4, comme chez

les patients atteints de tuberculose ultrarésistante. Dans ce cas ils doivent être utilisés en consultation avec un expert.

Ce groupe 5 comprend des β -lactamines (amoxicilline-clavulanate et imipénème/cilastatine), le linézolide, la clofazimine, la clarithromycine et la thioacétazone.

4.2.1.7.1 Les β -lactamines

De façon générale, elles sont inefficaces sur *Mycobacterium tuberculosis* car rapidement hydrolysées par la β -lactamase BlaC. L'amoxicilline-acide clavulanique a montré une activité bactéricide, dans quelques études, *in vitro*, vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis*. Des auteurs ont rapportés une activité bactéricide précoce comparable à celle des fluors quinolones et inférieure à celle de l'isoniazide. D'autres études ont infirmé cet aspect. La place de cette association, dans le traitement des tuberculoses multi résistantes, est à préciser dans d'autres essais(56).

Parmi les carbapénèmes, méropénème associé à l'acide clavulanique a montré une activité potentielle contre les souches sensibles mais aussi les souches résistantes(80).

L'imipénème-cilastatine est un agent injectable dont le prix est élevé et l'efficacité non établie.

4.2.1.7.2 Le linézolide (LZD)

In vitro, LZD a révélé une excellente activité anti-mycobactérienne pour *Mycobacterium tuberculosis*, incluant les souches résistantes. *In vivo*, chez la souris, il a montré un très bon pouvoir bactéricide au niveau de la rate et des poumons. Il se présente comme une molécule de deuxième ou de troisième ligne pour les tuberculoses résistantes (MDR ou XDR) et se révèle efficace dans une combinaison d'antituberculeux avec une stérilisation des cultures des crachats entre 20 jours et deux mois, qui restent négatives jusqu'à six mois après l'arrêt

du traitement avec des guérisons de l'ordre de 62,5 à 100 % selon les séries. Les durées de ces traitements par LZD s'étalent de quatre à dix-huit mois. Malheureusement, son utilisation est limitée par ses effets indésirables(81).

4.2.1.7.3 La clofazimine

Cette molécule commercialisée sous le nom de Lamprene® avait été abandonnée dans l'utilisation antituberculeuse potentielle pour être finalement utilisée dans le traitement des formes multi bacillaires de la lèpre. La tuberculose multi résistante a donné un regain d'intérêt pour ce composé. La clofazimine a montré une activité contre les souches résistantes de *Mycobacterium tuberculosis*, tant dans les études *in vitro* qu'*in vivo*. Malgré cela, il y a encore un manque de données cliniques important dans son rôle pour ce traitement(82,83).

4.2.1.7.4 La clarithromycine

Il a été démontré *in vitro* une très faible activité de la clarithromycine contre *Mycobacterium tuberculosis* avec une CMI d'environ 16 mg/l, ce qui est largement plus haut que ce que l'on peut atteindre au niveau des concentrations tissulaires. Des études sur des modèles murins ont également été effectuées, retrouvant des résultats variés. La clarithromycine réduirait la mortalité de la souris ayant reçu une dose létale intraveineuse de *Mycobacterium tuberculosis* normo sensible, mais n'a pas d'activité bactéricide ou bactériostatique démontrée.

Bien que l'efficacité de la thioacétazone contre la tuberculose soit reconnue, ce médicament figure dans le groupe 5 car son rôle dans le traitement de la TB-MDR n'est pas bien établi. Elle présente une résistance croisée avec certains autres agents antituberculeux et est bactériostatique.

5 Prise en charge de quelques effets indésirables

5.1 Définitions

- ✓ **Effet indésirable** : Toute manifestation non désirée, associée dans le temps à l'usage d'un médicament. Manifestation non désirée : Signe physique ; Symptôme ; Anomalie para clinique (laboratoire, ECG, radiologique...); Association de signes, symptômes et anomalies paracliniques.
- ✓ **Effet indésirable sévère** : Tout effet secondaire à un médicament survenant à n'importe quelle dose qui entraîne un des problèmes suivants : Décès, un effet secondaire menaçant la vie, l'hospitalisation du patient ou la prolongation de l'hospitalisation, la persistance ou une incapacité/difficulté significative, ou une anomalie congénitale /un défaut à la naissance

La recherche des effets indésirables du traitement se base sur la clinique. Les examens biologiques ne sont pas systématiques mais orientés par les anomalies observées.

Les effets indésirables dus aux différents médicaments entrant dans la stratégie de lutte contre la tuberculose multirésistante sont nombreux et variés, notamment par rapport aux molécules antituberculeuses classiques. C'est en partie pour cela qu'ils ne sont toujours pas utilisés en première ligne contre une tuberculose classique. Un suivi du patient dans sa globalité se révèle donc indispensable.

Ces effets indésirables sont fréquents et dépendent fortement de la posologie utilisée. Ils diminuent avec le temps mais peuvent être sévères et nécessiter l'adjonction de traitements complémentaires symptomatiques voire même la modification du régime thérapeutique.

On peut citer :

- Les lésions cutanées (prurit, éruptions voire nécrose épidermique toxique beaucoup plus fréquente chez les patients séropositifs)
- Les symptômes gastro-intestinaux (nausées, douleurs et vomissements)
- Les troubles de l'audition ou de l'équilibre et néphrotoxicité (dus aux agents injectables)
- La neuropathie périphérique (paresthésie, myalgies, faiblesse et ataxie) due essentiellement à la cyclosérine et traitée efficacement par la pyroxidine
- Les douleurs ostéoarticulaires résultant de l'accumulation d'acide urique due au pyrazinamide (l'acide salicylique permet de soulager les symptômes alors que l'allopurinol est inefficace)
- La perte d'électrolytes due surtout aux médicaments injectables
- L'hypothyroïdie provoquée par l'association du PAS et de l'éthionamide.
- Les convulsions, les symptômes psychotiques et la dépression

5.2 Ototoxicité (perte de l'audition)

Les molécules présumées responsables : **aminosides, Km**

La toxicité auditive se manifeste par une perte de l'audition et/ou des acouphènes. Elle touche principalement les patients recevant de fortes doses cumulées d'un aminoside ou de Km.

Le risque d'ototoxicité est plus élevé en cas d'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse (furosémide), notamment chez l'insuffisant rénal, et chez les patients souffrant d'une perte de l'audition préexistante(**84,85**).

La perte auditive est en général irréversible, malgré l'arrêt du traitement. Un test audiométrique initial et/ou des tests de contrôle doivent être réalisés en cours de traitement pour détecter rapidement une perte de l'audition. Chez un patient sous aminoside, changer pour Cm trois fois par semaine. En l'absence d'amélioration, envisager le remplacement du médicament responsable par un antituberculeux oral du Groupe 4. S'il n'est pas possible de le remplacer,

envisager une réduction de dose ou l'arrêt du médicament responsable, si cela ne compromet pas significativement l'efficacité du traitement. Si la progression des lésions auditives peut être interrompue par l'arrêt du traitement injectable, la poursuite du traitement injectable malgré la perte auditive entraîne presque toujours une surdité définitive.

5.3 Nausées/vomissements

Les molécules présumées responsables : **Eto/Pto, Z, Cfz(84,85)**.

Les nausées et vomissements sont fréquents, en particulier pendant les premières semaines de traitement. L'Eto/Pto et le PAS peuvent être administrés en augmentant progressivement la dose sur 1 à 2 semaines pour éviter les nausées et vomissements.

Les antiémétiques sont largement utilisés, à la demande ou de manière systématique (30 minutes avant la prise des médicaments). Les antihistaminiques H2 (ranitidine) ou les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole) peuvent également soulager le patient. En cas de vomissements importants (surtout s'ils sont accompagnés de diarrhée), l'état d'hydratation doit être évalué et la déshydratation corrigée si nécessaire.

L'arrêt temporaire ou une réduction de la dose du médicament suspecté est rarement justifié, sauf en cas de vomissements réfractaires au traitement.

Pour déterminer quel médicament est à l'origine des nausées/vomissement, arrêter le médicament suspect pendant 2 ou 3 jours. Le réintroduire ensuite en augmentant progressivement la dose (informer le patient que la dose sera augmentée jusqu'à la dose thérapeutique afin d'améliorer la tolérance). Arrêter d'abord Eto/Pto ou PAS qui sont les médicaments les plus souvent responsables de nausées et vomissements.

Etapes pour la prise en charge des nausées et vomissements ; toujours vérifier la présence de signes de danger :

- Signes de déshydratation (soif, sécheresse de la bouche, yeux enfoncés, pression artérielle basse)
- Électrolytes sanguins si vomissements
- Signes d'hépatite (ictère, douleurs abdominales dans le cadran droit)
- A l'interrogatoire, rechercher une hématomèse et/ou un méléna (exclure un ulcère hémorragique).

Pour tous les patients, les nausées/vomissements doivent être traités énergiquement, avec une approche en trois phases :

- **Première phase** : modifier l'administration du médicament sans diminuer les doses :
 - Administrer les médicaments provoquant des nausées au coucher.
 - Administrer le PAS une heure après la prise des autres médicaments antituberculeux.
 - Si le patient reçoit le PAS une fois par jour, le donner en 2 doses fractionnées (le DOT doit être fait pour les 2 doses).
 - Encourager le patient : les nausées/vomissements s'améliorent souvent au cours des premières semaines et peuvent entièrement disparaître avec le temps.
- **Deuxième phase** : administrer des antiémétiques :
 - Commencer avec du métoprolamide PO : 10 mg, 30 minutes avant les antituberculeux, ne pas dépasser 15 mg 2 fois/jour. Ne pas utiliser le métoprolamide en cas d'apparition de troubles neurologiques.
 - Si les symptômes persistent, poursuivre le métoprolamide associé à l'ondansétron ou à la prométhazine : ondansétron PO : 8 mg 2 fois/jour (30 minutes avant les antituberculeux). L'ondansétron

peut augmenter l'intervalle QT. Il est recommandé d'éviter ce médicament chez les patients traités par des médicaments prolongeant significativement l'intervalle QT. Si l'ondansétron n'est pas disponible, prométhazine PO : 25 mg 30 minutes avant les antituberculeux. Si nécessaire, la dose de prométhazine peut être augmentée à 50 mg 3 fois/jour.

- **Troisième phase** : réduire la dose ou arrêter temporairement le(s) médicament(s) responsables :
 - Si le patient est sous Eto/Pto, réduire la dose d'une classe de poids. Par exemple, si le patient reçoit 1000 mg/jour, réduire à 750 mg ; s'il reçoit 750 mg/jour, réduire à 500 mg. Éviter de donner à un adulte de plus de 33 kg moins de 500 mg/jour d'Eto/Pto.
 - Si le patient est sous Cfz, réduire à 100 mg/jour.
 - Si c'est absolument nécessaire, arrêter tous les antituberculeux jusqu'à la disparition des symptômes.

Remarque :

- L'ondansétron est un antagoniste de la sérotonine 5-HT₃ ayant des propriétés antiémétiques puissantes. Il existe d'autres antiémétiques dans cette classe et le patient peut parfois mieux répondre à l'un ou à l'autre.
- L'oméprazole diminue la production d'acide gastrique. Il est utile dans le traitement des nausées (20 mg au coucher, ou si insuffisant, 20 mg deux fois/jour pendant 1 à 2 mois ou plus si nécessaire).
- A toutes les phases, si les nausées entraînent une anxiété excessive, envisager l'ajout d'une benzodiazépine de courte durée d'action (p.ex. diazépam PO, 5 mg) 30 minutes avant les antituberculeux. Ceci peut soulager les "nausées d'anticipation". Arrêter le diazépam dès que la situation s'améliore. Le traitement doit être court car les benzodiazépines

entraînent une tolérance et une dépendance. Ne pas donner de diazépam pendant plus de 2 semaines.

5.4 Diarrhée

Les molécules présumées responsables : **FQ, Eto/Pto(84,85)**

Une diarrhée, accompagnée de flatulences et de crampes abdominales, peut être une gêne importante pour le patient mais conduit très rarement à l'arrêt d'un médicament. Le PAS provoque souvent une diarrhée en début de traitement. Informer le patient que les symptômes disparaîtront ou s'amélioreront nettement au bout de quelques semaines.

Pour une diarrhée non sanglante et sans fièvre, le lopéramide PO (4 mg puis de 2 mg après chaque selle liquide jusqu'à de 10 mg/jour maximum) peut être utilisé de façon intermittente, en particulier lorsque le patient a besoin de participer à des activités sociales ou professionnelles, mais pas quotidiennement. Encourager les patients à tolérer un certain degré de diarrhée et flatulences. Éviter une déshydratation (encourager le patient à boire) ou traiter une déshydratation si présente.

En cas de diarrhée sévère, surtout si elle s'accompagne de sang dans les selles, douleurs abdominales ou fièvre $> 38,5^{\circ}\text{C}$, envisager d'autres causes telles que l'entérite bactérienne aiguë ou une colite pseudomembraneuse liée aux FQ. Ne pas utiliser le lopéramide en cas de diarrhée sanglante ou accompagnée de fièvre.

5.5 Les troubles hématologiques

Les molécules présumées responsables : **tous les anti-TB(84,85)**.

Un certain nombre d'antituberculeux peuvent exceptionnellement provoquer une leucopénie, une thrombopénie, une anémie ou des troubles de la coagulation. Le purpura thrombopénique est plus fréquent en cas de traitement intermittent par la R. Arrêter la R immédiatement et traiter le choc, l'insuffisance rénale et la thrombopénie. Ne jamais réintroduire la R ensuite.

5.6 Arthralgies

Les molécules présumées responsables : **Z, FQ(84,85)**.

Les arthralgies diminuent en général avec le temps. L'acide urique sérique peut être élevé, sans grande répercussion clinique. Il n'est pas démontré qu'un traitement de l'hyperuricémie soit utile chez ces patients. Traiter en première intention avec un anti-inflammatoire, par exemple, ibuprofène PO : 400 à 800 mg 3 fois/jour. Le paracétamol PO : 500 à 1000 mg 2 à 3 fois/jour peut être utile s'il est administré avec un anti-inflammatoire. Si les symptômes persistent, réduire la dose du médicament présumé responsable (le plus souvent Z) à condition que cela ne compromette pas l'efficacité du traitement.

5.7 Neuropathies périphériques

Les molécules présumées responsables : **H, rarement Eto/Pto, aminosides, Km, E, FQ**

Les neuropathies périphériques comprennent toutes les atteintes des nerfs périphériques c.-à-d. les nerfs situés en dehors du système nerveux central. De nombreux antituberculeux peuvent provoquer des neuropathies périphériques, mais en particulier Cs, Lzd et H. Les neuropathies périphériques dues au Lzd sont très douloureuses et parfois irréversibles(84,85).

Pour la prophylaxie des neuropathies périphériques, administrer pyridoxine PO :

- 50 mg/jour pour chaque 250 mg de Cs que le patient reçoit ;
- 50 mg/jour chez tous les patients sous Lzd ;
- 10 mg/jour chez les patients à risque de neuropathies périphériques sous H.

En plus de cette prophylaxie, corriger un éventuel déficit vitaminique chez les patients dénutris. Les neuropathies touchent principalement les membres inférieurs. Les symptômes sont : troubles sensitifs (p.ex., engourdissements, picotements, sensation de brûlure, douleur, perte de la sensation du chaud/du

froid), difficultés à marcher, faiblesse, diminution ou abolition des réflexes tendineux. Parfois, les troubles sensitifs peuvent toucher les membres supérieurs.

En cas de neuropathies périphériques :

- Si le patient est sous Lzd, arrêter immédiatement le Lzd et ne pas le réintroduire.
- Si le patient reçoit de la Km mais est sensible à la Cm, changer Km pour Cm.
- Prendre en charge les autres éventuels cofacteurs (diabète ou malnutrition).
- Administrer de la pyridoxine PO : 100 à 200 mg/jour chez l'adulte jusqu'à la disparition des symptômes.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou le paracétamol peuvent soulager les patients.
- La kinésithérapie peut être utile.

Si ces mesures sont insuffisantes, prescrire l'association suivante :

- amitriptyline PO : dose initiale de 25 mg/jour au coucher pendant une semaine, puis 50 mg/jour au coucher pendant une semaine, puis 75 mg/jour au coucher. Ne pas utiliser d'antidépresseurs tricycliques chez les patients sous Lzd.

carbamazépine PO : dose initiale de 200 mg/jour en une prise pendant une semaine, puis 400 mg/jour à diviser en 2 prises pendant une semaine, puis 600 mg/jour à diviser en 3 prises

Si ce traitement ne suffit pas, réduire la dose du médicament responsable, s'il est essentiel au traitement. Les médicaments responsables sont rarement arrêtés, et seulement si un autre médicament est disponible et que l'arrêt du médicament ne compromet pas le traitement.

5.8 Névrite optique

Les molécules présumées responsables : **E, et rarement Eto/Pto(84,85).**

Cet effet indésirable rare est en général dû à E et réversible après l'arrêt du médicament. Une perte de distinction des couleurs verte et rouge est souvent le premier signe. Arrêter de façon permanente le médicament responsable.

5.9 Allongement de l'intervalle QT

Les molécules présumées responsables : **FQ, Cfz**

Certains médicaments peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT, exposant au risque de torsades de pointes, arythmie et mort subite(84,85).

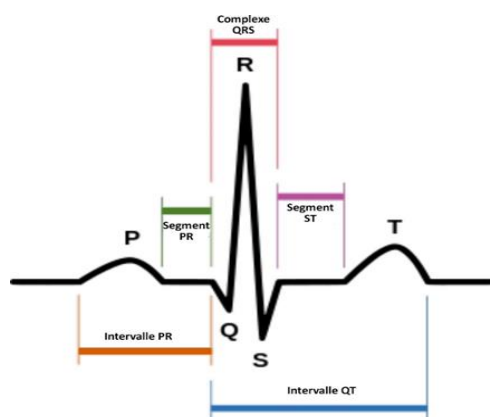


Figure 16 : Intervalle QT

L'intervalle QT est mesuré du début de l'onde Q à la fin de l'onde T. Sa durée varie en fonction de la fréquence cardiaque. Sa mesure doit donc être corrigée en fonction de la fréquence cardiaque. La méthode recommandée est celle de Fredericia qui permet de calculer le QTcF selon la formule $QTcF = QT/\text{racine cubique de l'intervalle entre deux ondes R}$.

$$QTcF = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Figure 17 : Formule QTcF

Bédaquiline : un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé avant le début d'un traitement puis chaque mois pendant toute la durée du traitement.

- Si l'intervalle QTcF est compris entre 480 and 500 ms, le patient est stable et les électrolytes normaux : répéter l'ECG chaque semaine.
- En cas d'arythmie ventriculaire ou si l'intervalle QTcF est > 500 ms, arrêter la Bdq et les autres médicaments prolongeant l'intervalle QT.

Fluoroquinolones : l'allongement de l'intervalle QT est plus fréquent avec la Mfx. Ce risque est moins important avec la Lfx et l'Ofx. Bien que le risque global d'allongement de l'intervalle QT soit minime, éviter (si possible) ou surveiller l'association des FQ avec d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QT. De plus, s'efforcer de maintenir les électrolytes dans les limites de la normale. La fonction rénale doit être surveillée et la dose de FQ ajustée si nécessaire. Il n'est pas recommandé de réaliser un suivi systématique de l'ECG (initial et pendant le traitement) car dans ce contexte, les bénéfices des FQ l'emportent sur le risque d'allongement de l'intervalle QT.

La Cfz (et l'ondansétron) peuvent également provoquer un allongement important de l'intervalle QT et doivent être évités ou utilisés avec prudence en cas d'association avec la Bdq.

5.10 Les douleurs abdominales

Les molécules présumées responsables : **Eto/Pto, Cfz(84,85)**.

Les douleurs abdominales sont le plus souvent dues à une gastrite. Toutefois, elles peuvent être le premier signe d'effets indésirables graves comme l'hépatite, la pancréatite ou l'acidose lactique, en particulier lorsque le Lzd est utilisé. Les dosages de l'amylase (et si possible de la lipase) et des lactates sanguins doivent être disponibles dans les programmes utilisant des antituberculeux de deuxième ligne, en particulier s'ils sont donnés en association avec des ARV. La Cfz peut provoquer un dépôt de cristaux associé à des douleurs abdominales sévères

(présentation d'abdomen aigu) et doit être arrêtée chez les patients présentant un abdomen douloureux.

5.11 Dépression

Les molécules présumées responsables : **FQ, Eto/Pto(84,85)**.

Le traitement antituberculeux peut contribuer au développement d'une dépression. Les symptômes dépressifs peuvent fluctuer au cours du traitement. Le risque de dépression au cours du traitement est plus élevé chez les patients ayant des antécédents de dépression. La dépression n'est pas une contre-indication à l'utilisation des médicaments ci-dessus. La prise en charge comprend un soutien psychologique au patient (et à la famille si nécessaire) ainsi qu'un traitement antidépresseur aux doses habituelles si nécessaire.

Envisager une réduction de dose ou l'arrêt d'un médicament suspecté, à condition que cela ne compromette pas l'efficacité du traitement.

5.12 Gastrite

Les molécules présumées responsables : **Eto/Pto, FQ, H, E, Z(84,85)**.

La gastrite se manifeste par des brûlures épigastriques, un goût amer dans la bouche, des douleurs abdominales avant les repas ou soulagées par la prise de nourriture. L'hématémèse (vomissement de sang) et le méléna (selles noires) sont des symptômes d'ulcère gastrique hémorragique nécessitant une intervention urgente. Pour la gastrite, la dyspepsie, les éructations, l'hyperacidité et les douleurs épigastriques :

- Oméprazole PO : 10 à 20 mg/jour en une prise. La dose peut être augmentée à 20 mg 2 fois par jour.

Pour la dyspepsie liée à l'hyperacidité:

- les antihistaminiques H2 comme la ranitidine peuvent être une alternative.

Les antiacides ne doivent pas être administrés en même temps que les FQ (risque de diminution de l'absorption des FQ).

5.13 Idées suicidaires

Les molécules présumées responsables : **H, Eto/Pto(84–86)**.

Les idées suicidaires apparaissent habituellement chez les patients sous Cs. Leur survenue doit conduire à une prise en charge immédiate :

- Maintenir le patient à l'hôpital jusqu'à ce que le risque de suicide soit écarté.
- Arrêter la Cs.
- Réduire la dose d'Eto/Pto à 500 mg/jour jusqu'à ce que le patient soit stable.
- Demander une consultation psychiatrique.
- Instaurer un traitement antidépresseur.
- Si aucune amélioration ne survient après la suspension de la Cs, suspendre l'H et l'Eto/Pto.

5.14 Néphrotoxicité

Les molécules présumées responsables : **aminosides, Km, H (84–86)**.

La néphrotoxicité est diagnostiquée par une augmentation de la créatininémie par rapport à son taux de base. Dans sa forme initiale, elle est en général asymptomatique, il est donc essentiel de surveiller la créatininémie pendant la période où le patient reçoit le médicament injectable. Les patients symptomatiques peuvent présenter les signes suivants : diminution de la diurèse, signes de surcharge hydrique (œdème, anasarque ou essoufflement), symptômes urémiques tels qu'une altération de l'état mental (confusion, somnolence).

Des pathologies préexistantes comme le diabète ou l'insuffisance rénale chronique ne sont pas une contre-indication au traitement par les médicaments

injectables, même si une plus grande prudence est recommandée dans ces circonstances. L'insuffisance rénale peut être permanente.

En cas d'insuffisance rénale :

- Arrêtez le médicament néphrotoxique.
- Éliminer les autres causes d'insuffisance rénale (p.ex. diabète, déshydratation, autres médicaments, insuffisance cardiaque congestive, obstruction ou infection des voies urinaires, hypertrophie de la prostate).
- Contrôler la créatininémie et les électrolytes toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à stabilisation de la fonction rénale.
- Si la fonction rénale s'améliore ou se stabilise, reprendre le médicament injectable. Si le patient recevait un aminoside, le remplacer par la Cm. Administrer l'injectable 3 fois par semaine.

Le risque de néphrotoxicité peut être limité en encourageant le patient à boire et en évitant l'association avec d'autres médicaments néphrotoxiques chez les patients recevant un traitement injectable. De plus, la posologie de l'antituberculeux doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine chez tous les patients présentant une insuffisance rénale. Pour les posologies chez l'insuffisant rénal.

6 Méthodologie

6.1 Cadre de l'étude

Notre étude a été menée dans le service de pneumo-physiologie au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du point G à Bamako au Mali. C'est l'un des plus grands centres de prise en charge des patients atteints de la tuberculose au Mali.

6.1.1 Les locaux

C'est un bâtiment d'un étage comprenant :

Au rez-de-chaussée :

- Six salles avec 20 lits d'hospitalisation pour les malades atteints d'affections respiratoires
- 5 bureaux des médecins
- 2 boxes de consultations externes
- 1 salle des internes
- 2 bureaux pour les techniciens de santé
- 1 salle de fibroscopie bronchique et de biopsie pleurale
- 1 salle de soins
- 1 salle de prélèvement et d'observations pour le SEREFO
- 1 salle pour les techniciens de surface
- 2 magasins de stockage de médicaments et de matériels médicaux
- 1 salle des archives

A l'étage : l'unité de tuberculose MDR

- 15 salles d'hospitalisation avec 33 lits réservés aux malades atteints de tuberculose
- 1 salle pour le major
- 1 salle de conférence
- 1 salle pour les infirmiers

6.1.2 Le personnel

Le personnel est composé de :

- 4 médecins spécialistes dont un chef de service
- 2 médecins généralistes
- 1 médecin d'appui pour la prise en charge de la tuberculose multirésistante TB-MR
- 10 médecins en spécialisation
- 8 étudiants internes thésards
- 7 infirmiers
- 3 techniciens de surface
- 2 assistantes administratives

6.2 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale et descriptive, colligeant 36 patients suivis pour une tuberculose multirésistante durant la période d'étude.

Période d'étude : Une période allant de Janvier 2018 à Août 2019.

Population d'étude : La population d'étude était composée de tous les patients atteints de la tuberculose multirésistante hospitalisés durant la période d'étude dans le service de pneumo-physiologie au CHU du point G.

6.2.1 Critère d'inclusion

Étaient inclus dans l'étude, les patients atteints de la tuberculose multirésistante. Les patients qui ont initié leur traitement au service de pneumo-physiologie. Les patients qui ont au moins un mois (01) mois de traitement MDR-TB nouveau schéma de 9 mois. Les patients hospitalisés durant la période d'étude et présentant ou pas des effets indésirables. Les patients acceptant de participer à l'étude.

6.2.2 Critère de non inclusion

N'étaient pas inclus dans l'étude, les patients non MDR. Les patients MDR transférés dans un autre service. Les patients MDR ayant initiés leur traitement dans une autre structure, et n'acceptant pas de participer à l'étude.

6.3 Techniques d'études et collecte des données

6.3.1 Techniques d'études

L'échantillonnage était exhaustif et portait sur tous les patients MDR suivis dans le service de pneumo-physiologie et hospitalisés durant la période. La multirésistance aux antituberculeux chez les patients, a été confirmée par le teste de GeneXpert réalisé à SEREFO. Et des cultures ont été effectuées pour le suivi thérapeutique des patients.

6.3.2 Collecte des données

Le recueil de données sur les effets indésirables était basé principalement sur les informations recueillies auprès des patients ou de leurs proches. Les données biologiques recueillies à partir de données cliniques du service ont servies pour l'évaluation de l'évolution biologique des malades. Des paramètres cliniques tels que le poids, l'état clinique ont servis à l'évaluation de l'évolution clinique ainsi que la mesure du poids corporel. Les données sociodémographiques étaient vérifiées avant de commencer l'entrevue avec les patients.

La fiche d'enquête est utilisée pour recueillir les données qualitatives et quantitatives. Les résultats obtenus sont analysés sur SPSS 16.0 et WORD 2013 a servi pour rédiger le rapport.

6.4 Les effets indésirables

L'effet indésirable (EI) désignait des réactions ou réponses néfastes et non souhaitées chez l'homme lors d'une prise de médicament à dose recommandée dans un but prophylactique, diagnostique ou thérapeutique. Le critère de jugement principal est l'imputabilité.

Dans notre travail, l'Effet indésirable correspond à l'ensemble des symptômes signalés par le malade ou constatés par le médecin et qui étaient liés à la prise des antituberculeux de deuxième ligne. L'imputabilité des effets notifiés dans

cette étude était faite sur la base de la méthode de l’OMS. Cette méthode identifie six degrés d’imputabilité ci-dessous :

- ***Certain***: un évènement clinique ou biologique, survenant dans un délai compatible avec la prise du médicament, ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d’une substance médicamenteuse ou chimique. La régression de l’effet doit coïncider avec l’arrêt du médicament (déchallenge). L’évènement doit être expliqué par un mécanisme pharmacologique, ou répondre logiquement à une ré-administration si nécessaire.
- ***Probable***: un évènement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise du médicament, ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d’une substance médicamenteuse ou chimique. L’évolution clinique est favorable à l’arrêt du médicament (déchallenge). L’information sur la ré-administration (rechallenge) n’est pas nécessaire pour répondre à la définition.
- ***Possible***: un évènement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise du médicament, pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d’une substance médicamenteuse ou chimique. L’information se rapportant à l’arrêt du médicament manque ou bien elle est peu claire.
- ***Improbable***: le délai d’apparition de l’évènement clinique ou biologique après la prise du médicament rend la relation de cause à effet improbable. Par ailleurs, l’implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d’une substance médicamenteuse ou chimique est à l’origine d’une explication plausible.
- ***Conditionnelle/non classée***: un évènement clinique ou biologique rapporté comme étant un effet indésirable, nécessitant plus d’informations pour être imputé ou bien les données supplémentaires sont à l’étude.

- *Non évaluable /non classée*: une notification suggérant un effet indésirable qui ne peut être imputé car les informations disponibles sont insuffisantes ou contradictoires, et qui ne peuvent être ni complétées ni vérifiées.

6.5 Les grades de toxicité des effets indésirables selon l’OMS

Selon l’OMS, les grades de toxicité des effets indésirables sont :

- ✓ Grade 0 : absence d’effets indésirables
- ✓ Grade 1 : présence d’effets indésirables modérés
- ✓ Grade 2 : présence d’effets indésirables intenses
- ✓ Grade 3 : présence d’effets indésirables sévères
- ✓ Grade 4 : présence d’effets indésirables graves

6.6 Calendrier de l'étude

7 Résultats

Sur une période d'étude de 1 an et 08 mois allant de Janvier 2018 à Août 2019, nos résultats globaux ont porté sur 36 patients dont 30 hommes et 6 femmes soit respectivement 83,3% et 16,7%. Ils ont été hospitalisés et mis sous traitement antituberculeux (schéma de 09 mois) dans le service de pneumo-phtisiologie au CHU du point G.

Les tableaux et figures ci-dessous correspondent à nos résultats descriptifs de façon générale et spécifique.

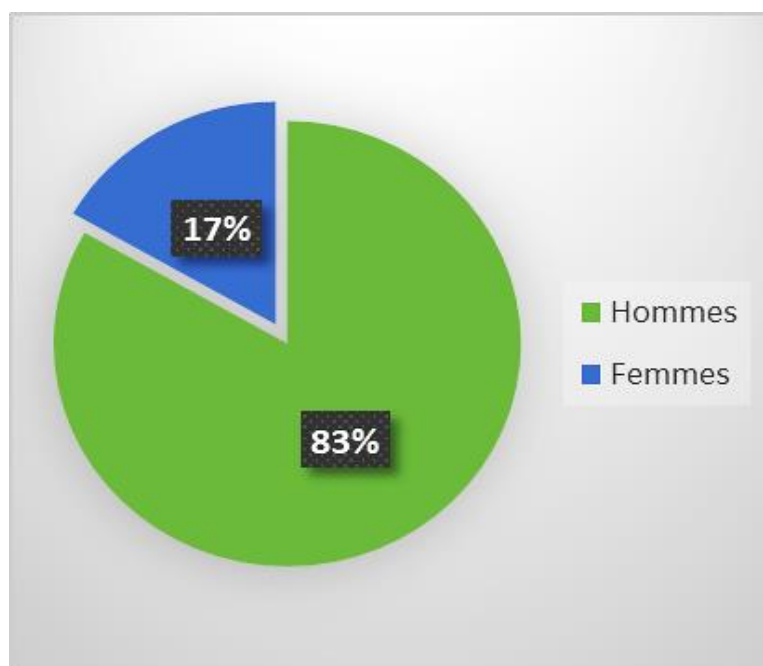


Figure 18: Répartition des patients selon le sexe

Les hommes étaient les plus représentés dans notre population d'étude soit 83%.

Tableau III : Répartition des patients par tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectif (n=36)	Pourcentage (%)
Moins de 20 ans	2	5,6
21-40 ans	20	55,6
41-60 ans	12	33,3
61-80 ans	2	5,6

La classe modale était de 21 à 40 ans soit 55,6% avec une moyenne d'Âge de 40 ans.

Tableau IV : Répartition des patients en fonction de leur poids à l'admission

Poids	Effectif (n=36)	Pourcentage (%)
≤ 40kg	3	8,4
41 à 50kg	9	25
51 à 60kg	17	47,2
61 à 70 kg	5	13,9
≥ 71kg	2	5,6

La classe modale était de 51 à 60 kg soit 47,2% avec un poids moyen de 54 kg.

Tableau V : Répartition des patients selon la résidence

Résidence	Effectif (n=36)	Pourcentage (%)
Bamako	16	44,4
Hors Bamako	20	55,6

La plupart de nos patients avaient pour résidence hors de Bamako soit 55,6%. Et 44,4% provenaient de Bamako.

Tableau VI : Répartition des patients selon les maladies associées

Maladies associées	Effectif (n=36)	Pourcentage (%)
Pas maladies associées	26	72,2
VIH	8	22,2
Diabète	2	5,6

La majorité des patients n'avait pas de maladies associées soit 72,2%. 22,2% des patients étaient coinfectés au VIH et seulement 5,6% étaient diabétiques.

Tableau VII : Fréquence des effets indésirables (EI)

Patients	Effectif (n=36)	Pourcentage (%)
Avec EI	31	86,2
Sans EI	5	13,8

31 patients avaient manifesté des effets indésirables sur un total de 36 patients soit une fréquence de 86,2%.

Tableau VIII : Délai d'apparition des effets indésirables chez les patients

Délai d'apparition	Effectif (n=36)	Pourcentage (%)
Pas d'EI	5	13,9
A 0 jour	5	13,9
A 2-5 jours	13	36,1
A 7 jours	4	11,1
A 14 jours	4	11,1
A 21 jours	1	2,8
A 30 jours	3	8,3
> 30 jours	1	2,8

L'apparition à moins d'une semaine était la plus représentée soit 36,1% suivi 13,9% d'apparition à la prise des médicaments.

Tableau IX : Répartition des effets indésirables observés chez les patients

Effets indésirables	Effectif (n=83)	Pourcentage (%)
Nausée	9	10,8
Vomissement	14	16,9
Dyspnée d'effort	12	14,5
Bourdonnement	12	14,5
Douleur	16	19,3
Epigastralgie	5	6,0
Anorexie	8	9,6

Vertige	3	3,6
Insomnie	4	4,8

Durant notre étude, les douleurs, les vomissements, les dyspnées d'effort, et les bourdonnements d'oreille étaient les plus observés chez les patients soit respectivement 19,3%, 17,0%, 14,5% et 14,5%. L'appareil digestif a été le plus touché par les effets indésirables avec une proportion de 33,7% des effets indésirables observés chez les patients.

Tableau X : Répartition des patients selon le nombre d'effets indésirables (EI)

Nombre d'EI	Effectif (n=36)	Pourcentage (%)
Zéro effet	5	13,9
Un effet	8	22,2
Plus d'un effet	23	63,9

23 patients avaient manifesté plusieurs effets indésirables soit une fréquence de 63,9%.

Tableau XI : Répartition des vomissements en fonction des grades de toxicité de l'OMS

Vomissement	Effectif (n=36)	Pourcentage (%)
Grade 0	22	61,1
Grade 1	6	16,7
Grade 2	5	13,9
Grade 3	3	8,3

Les vomissements étaient de grade I, II et III de l’OMS soit respectivement 16,7%, 13,9%, et 8,3%. La majorité des patients n’avaient pas manifesté des vomissements soit 61,1%.

Tableau XII : Répartition des nausées en fonction des grades de toxicité de l’OMS

Nausée	Effectif (n=36)	Pourcentage (%)
Grade 0	27	75,0
Grade 1	7	19,4
Grade 2	0	0
Grade 3	2	5,6

Les nausées des patients étaient de grade I et III soit respectivement 19,4% et 5,6%. La majorité n’avait pas manifesté des nausées soit une fréquence de 75%

Tableau XIII : Répartition des dyspnées d’effort en fonction de grade de toxicité de l’OMS

Dyspnée d’effort	Effectif (n=36)	Pourcentage (%)
Grade 0	24	66,7
Grade 1	3	8,3
Grade 2	7	19,4
Grade 3	2	5,6

La dyspnée d'effort était jusqu'au grade III de l'OMS, 8,3% pour le grade I, 19,4% pour le grade II et 5,6% pour le grade III. La plupart n'avait pas manifesté des dyspnées d'effort soit 66,7%.

Tableau XIV : Répartition de l'épigastralgie en fonction de grade de toxicité de l'OMS

Epigastralgie	Effectif (n=36)	Pourcentage (%)
Grade 0	31	86,1
Grade 1	2	5,6
Grade 2	0	0
Grade 3	3	8,3

Cinq patients au total avaient des épigastralgies soit 2 grade I et 3 grade III respectivement 5,6% et 8,3%. La majorité n'avait pas manifesté des épigastralgies soit 86,1%.

Tableau XV : Répartition des douleurs en fonction de grade de toxicité selon l'OMS

Douleur	Effectif (n=36)	Pourcentage (%)
Grade 0	20	55,6
Grade 1	8	22,2
Grade 2	3	8,3
Grade 3	4	11,1

Grade 4	1	2,8
----------------	----------	------------

Les douleurs sont au total au nombre de 16 et étaient jusqu'au grade IV de l'OMS soit respectivement 22,2% pour Grade I, 8,3% pour Grade II, 11,1% pour le Grade III et 2,8% pour le Grade IV. Les douleurs étaient de type oculaires, abdominales, lombaires, articulaires et au site d'injection de la Kanamycine. Mais la plupart des patients n'avaient pas manifesté des douleurs soit 55,6%.

Tableau XVI : Répartition des vertiges en fonction de grade de toxicité selon l'OMS

Vertige	Effectif (n=36)	Pourcentage (%)
Grade 0	33	91,7
Grade 1	2	5,6
Grade 2	0	0
Grade 3	1	2,8

La majorité n'avait pas manifesté des vertiges soit 91,7%. Seulement trois patients avaient des vertiges de grade I et III avec une fréquence respective de 5,6% et 2,8%.

Tableau XVII : Répartition des anorexies en fonction de grade de toxicité de l'OMS

Anorexie	Effectif (n=36)	Pourcentage (%)
Grade 0	28	77,8
Grade 1	6	16,7
Grade 2	1	2,8

Grade 3	1	2,8
----------------	---	-----

Les anorexies étaient jusqu'au grade III soit respectivement 16,7% pour le grade I et 2,8% pour le grade II et grade III. Et la plupart n'avait pas manifesté des anorexies soit 77,8%

Tableau XVIII : Répartition des insomnies en fonction de grade de toxicité de l'OMS

Insomnie	Effectif (n=36)	Pourcentage (%)
Grade 0	32	88,9
Grade 1	3	8,3
Grade 2	0	0
Grade 3	1	2,8

Quatre patients seulement avaient des insomnies dont l'un de grade III et les autres de grade I avec une fréquence respective de 2,8% et 8,3%. Mais la majorité n'avait pas manifesté des insomnies soit une fréquence de 88,9%.

Tableau XIX : Répartition des bourdonnements d'oreille en fonction de grade de toxicité de l'OMS

Bourdonnement	Effectif (n=36)	Pourcentage (%)
Grade 0	24	66,7
Grade 1	2	5,6
Grade 2	6	16,7

Grade 3	2	5,6
Grade 4	2	5,6

Les bourdonnements d'oreille étaient dans 5,6% le grade I, III et IV et 16,7% le grade II. Puis la plupart n'avait pas manifesté des bourdonnements d'oreille soit 66,7%.

Tableau XX : Répartition des grades de toxicité selon l'OMS des effets indésirables observés

Grade	Effectif (n=83)	Pourcentage (%)
Grade 1	37	44,58
Grade 2	24	28,91
Grade 3	19	22,89
Grade 4	3	3,62

Les effets indésirables de grade I, II et III sont les plus observés chez les patients avec des fréquences respectives de 44,58%, 28,91% et 22,89% suivis de grade IV avec une fréquence de 3,62%.

Tableau XXI : Répartition de l'imputabilité des effets indésirables selon l'OMS

Imputation	Effectif (n=83)	Fréquence (%)
Certain	18	21,7
Probable	20	24,1
Possible	20	24,1

Improbable	10	12,0
Non classée	14	16,9
Non évaluable	1	1,2

D'après l'imputabilité de l'OMS, Dix-huit effets indésirables sur les 83 observés étaient liés de manière certaine aux médicaments soit 21,7%. Les principaux effets indésirables notés étaient de la nausée (3), vomissement (3), Dyspnées d'effort (3), épigastralgie (1), des bourdonnements d'oreille (2) et des douleurs à l'injection (6).

Tableau XXII : Répartition des EI selon le grade de l'OMS avec les molécules incriminées

Kn (Kanamycine en injectable); **Mfx** (Moxifloxacine); **Pto** (Prothionamide); **H** (Isoniazide forte); **Cfz** (Clofazimine); **E** (Ethambutol); **Z** (Pyrazinamide) N=83

Effets indésirables (EI)	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Molécules incriminées
Cliniques	n=39	n=22	n=19	n=3	
Nausée	7	0	2	0	Pto, Z, Cfz, Kn
Vomissements	6	5	3	0	
Anorexie	6	1	1	0	Pto, Mfx
Douleur	8	3	4	1	Kn, Z, H, Pto
Dyspnées d'effort	3	7	2	0	Mfx
Bourdonnement	2	6	2	2	Kn, H
Epigastralgie	2	0	3	0	Pto, H, E, Z
Vertiges	2	0	1	0	H, Pto
Insomnie	3	0	1	0	H, Pto

La toxicité grade IV de l'OMS est observée chez les cas de bourdonnements d'oreille et douleur avec les molécules présumées responsables : Kn, H, Z et Pto.

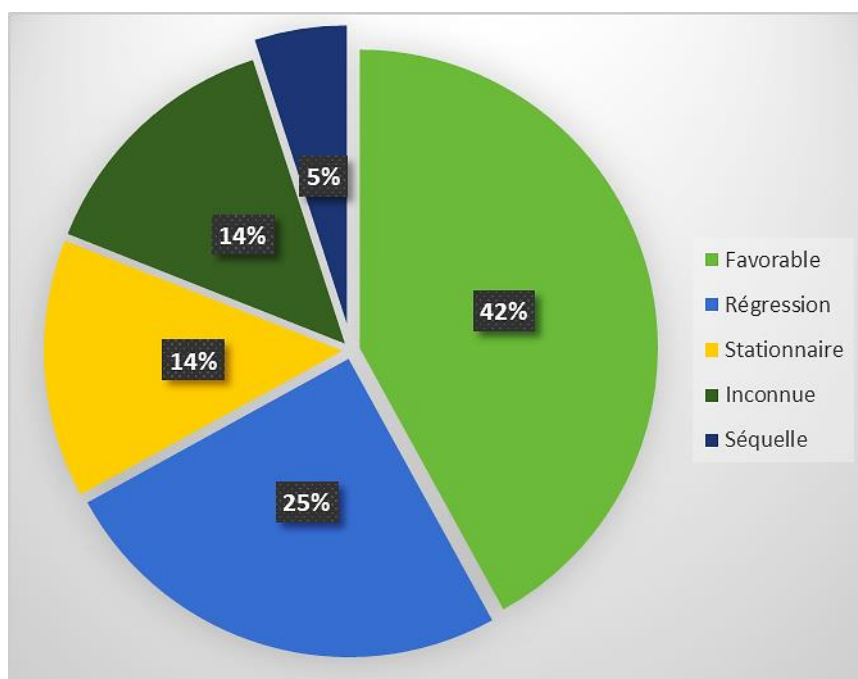


Figure 20: Evolution des effets indésirables observés chez les patients

Une bonne évolution des effets indésirables est observée avec une fréquence de 42% suivie d'une régression de 25% et 5% de séquelle chez les patients. Ces séquelles étaient d'ordre auriculaire (surdité mixte ou bilatérale).

Tableau XXIII : Répartition des patients en fonction de l'état clinique traitement TB-MR

Etat clinique	Effectif (n=36)	Pourcentage
Guérison	14	38,8
Guérison avec séquelle	2	5,6
Favorable	18	50,0
Décès	2	5,6

Le taux de létalité était de 5,6% dans notre série.

8 Commentaires et discussion

Nous avons effectué une étude transversale, prospective et descriptive sur une période de 20 mois, qui a porté sur 36 patients. Les patients ont été colligés dans l'étude conformément aux critères d'inclusion. Le but de l'étude était d'apporter une contribution dans la prise en charge aux patients atteints de la tuberculose multirésistante, mis sous traitement antituberculeux de deuxième ligne et manifestant des effets indésirables. Notre choix a été motivé par le fait que les effets indésirables induits par ces médicaments compromettent le succès thérapeutique chez les patients.

Au cours de notre étude, nous avons été confrontés à certaines difficultés :

- La difficulté de distinguer certains effets indésirables d'une pathologie intercurrente ;
- Le refus de répondre aux questionnaires par certains patients ;
- Le retard de certains bilans préthérapeutiques. Malgré ces difficultés, nous avons pu décrire les types d'effets et les grades de toxicité de l'OMS chez les patients MDR au Mali.

8.1 Les caractéristiques sociodémographiques

Sur les 36 patients inclus dans l'étude, 30 étaient de sexe masculin (83,3%) et seulement (16,7%) étaient de sexe féminin. Ces résultats se rapprochent de (81,5%) d'hommes et (18,5%) de femmes rapportés dans l'étude de Piubello avec ces collègues(87). Les hommes étaient les plus représentés dans la population d'étude. Nos résultats sont supérieurs à 72,9%, 77,5%, 62,64% respectivement obtenus par Mohamed et al(88), Ouédraogo et al(89) et Benmoussa et al(90) pour le sexe masculin. Cette variation de résultats peut s'expliquer par des variables entre les paramètres de l'étude.

La tranche d'âge la plus importante a été celle allant de 21 à 40 ans (55,6%). Ruddy et al(91) ont observé la même tranche d'âge avec une fréquence de (60%). Plus de trois quart des patients avaient moins de 60 ans (80,6%) dans notre étude. Ouédraogo et al(89) ont aussi trouvé (80,4%) pour les moins de 50 ans. La moyenne de 40 ans avec des extrêmes de 18 et 77 ans observés dans notre série se rapprochent de 42 ans avec extrémités 18 à 88 ans obtenus par Mathew et al(92). Les patients jeunes avec une condition économique précaire sont plus représentés. Ce constat a été rapporté par diverses études (89, 90, 93–95). En effet, même si la tuberculose reste une maladie cosmopolite, il est à reconnaître qu'elle sévit dans les milieux défavorables. La pauvreté a été

d'ailleurs reconnue comme un des facteurs favorisant l'endémicité tuberculose(89).

Le poids moyen des patients était de 54 Kg. Ce résultat se rapproche de $52,5 \pm 11,3$ Kg obtenu par Sagwa et al(96) sur 59 cas. Parmi les patients de notre étude 22,2% avaient une coinfection avec le VIH supérieur à 16,06% de Gandhi et al(97) sur leur cas de patients atteints de la tuberculose pharmacorésistante. Bien que la présente étude révèle que le taux de coinfection avec le VIH est supérieur à celui signalé en Afrique du Sud, il est inférieur à celui observé en Afrique australe, en Europe et en Asie du Sud-Est (où le taux de prévalence du VIH est élevé) (98–101). La variation des résultats est due à la spécificité de la population d'étude et aux taux élevés de prévalence du VIH dans ces localités. Et seulement 5,6% avait le diabète.

8.2 Données cliniques

Cependant sur les 36 patients MDR sous traitement antituberculeux de 2^e ligne, nous avons colligés des effets indésirables liés à la prise des antituberculeux. Tous ces effets indésirables ont été observés pendant la phase d'attaque du traitement en M1 (1^{er} Mois). Ce résultat est similaire à celui de Loulidi(102).

8.2.1 Prévalence des effets indésirables

Dans notre population d'étude, 31 patients ont manifesté des effets indésirables soit une fréquence de (86,2%). Ce résultat se rapproche de (86%) et (80,3%) respectivement obtenu par Nathanson(103) et Ouédraogo(89) avec leurs collaborateurs. Plusieurs prévalences des effets indésirables variant de 63% à 96% (87, 93, 97, 105–107) ont été rapportés par d'autres études. Les raisons de l'hétérogénéité de la prévalence des effets indésirables dans les différentes études ne sont pas claires, mais pourraient être liées à plusieurs facteurs possibles, tels que: les différences de définition de la terminologie des effets indésirables dans les contextes, si l'événement indésirable était symptomatique et rapporté par le patient (subjectif) ou cliniquement validé (objectif) ou que

l'ensemble ou seulement les effets indésirables graves et moins graves aient été étudiés.

8.2.2 Les types effets indésirables :

8.2.2.1 Les troubles digestifs

Les troubles digestifs représentent (33,7%) des effets indésirables. Ce résultat se rapproche de (35,2%) obtenus par Ouédraogo et al(89). Piubello et al(87) et Shin et al(93) ont obtenu respectivement 26,2% et 47,3%. Ces différences peuvent s'expliquer par les divers types de troubles digestifs répertoriés lors de ces études. La fréquence d'occurrence de ces événements indésirables spécifiques liés aux troubles digestifs se situe dans la large plage (10,8% à 100%) rapportée dans la littérature (98, 99, 103, 105–108). Pour le cas de notre cohorte, c'étaient des nausées, vomissements, et épigastralgies avec des fréquences respectives de 10,8%, 16,9%, et 6%. Le délai d'apparition moyen était de 2 jours. L'apparition de ces troubles digestifs pourrait être aggravés par le nombre important de comprimés à avaler en prise unique et à jeun.

8.2.2.2 Les douleurs

Les douleurs représentaient 19,3% des effets indésirables observés, supérieur aux 6,2% observés par Piubello et al(87) et (13,4%) obtenu par Bloss et al(104). Par contre, notre taux est inférieur à 47,9% enregistré par Ouédraogo et al(89). Cet écart entre les résultats pourrait s'expliquer par la caractérisation des types de douleur des populations d'étude. Elles étaient de type oculaire, abdominale, lombaire, articulaire et au site d'injection pour le cas de notre étude. Certaines de ces douleurs atteignaient le grade IV de toxicité de l'OMS.

8.2.2.3 Les troubles neuropsychiques

Les troubles neuropsychiques représentaient 8,4% des effets indésirables et étaient de type vertige et insomnie. Ce résultat est similaire à 8% observé par Sagwa et al(97) et se rapproche de 9% et 9,2% retrouvé respectivement par Tupasi et al(109) et Piubello et al(87). Ils étaient de grade I et III de toxicité

selon la classification de l’OMS. Le délai moyen d’apparition était de 14 jours. Ces troubles neuropsychiques ont été retrouvés par d’autres études (**89, 93, 98, 104, 108**).

8.2.2.4 Les bourdonnements d’oreilles

Les bourdonnements d’oreille atteignaient le grade IV de toxicité de l’OMS et représentaient 14,5% des effets indésirables. Ce résultat se rapproche de 15,5% et 15,6% retrouvés respectivement par Ouédraogo et al(**89**) et Shin et al(**95**). D’autres études ont rapporté des résultats variés 5,1%, 17,8%, 20%, 24% et 41,6% (**87, 88, 103, 105, 110**). La prévalence élevée d’acouphènes constatée dans ces études, est probablement due au fait qu’ils étaient symptomatiques ou rapportés par le patient (subjectif) et qu’ils n’ont peut-être pas été validés cliniquement par des tests audiométriques. En outre, l’interaction avec d’autres médicaments concomitants et potentiellement ototoxiques utilisés dans les schémas thérapeutiques antituberculeux, tels que les fluoroquinolones et le furosémide, aurait pu également avoir des effets additifs (**84, 85, 96**).

8.2.2.5 Les dyspnées

Les dyspnées d’effort représentent 14,5% des effets indésirables. Ce résultat se rapproche de 16,1% retrouvé par Yoon et al(**94**). Le moment d’apparition était pendant la journée lorsque les patients faisaient un effort physique comme la marche ou la montée d’escaliers. Le délai d’apparition moyen était de 6,4 jours. Cet écart de fréquence s’explique par la spécificité de l’étude de Yoon et al(**94**) qui a porté sur l’utilisation de médicaments allongeant l’intervalle QT chez les patients atteints de TB-MR ou non.

8.2.3 L’imputabilité selon l’OMS

Toutes les molécules antituberculeuses de 2^e ligne utilisées étaient présumées responsables des troubles digestifs (**84, 86, 87, 93, 96, 109**).

Les molécules présumées responsables des douleurs sont surtout : Pyrazinamide (Z) et/ou Kanamycine (Km) (**89, 93, 96, 109**).

Les molécules présumées responsables des troubles psychiques sont : Isoniazide (INH) et/ou Prothionamide (Pto) (**84, 86, 89, 105**).

Les molécules présumées responsables des bourdonnements d'oreilles étaient : Kanamycine (Km) et/ou Isoniazide (INH) (**87, 89, 112**).

La molécule présumée responsable des dyspnées d'effort est la Moxifloxacine (Mfx) (**94, 109**). C'est aussi retrouvé par Yoon et al(**94**).

L'imputabilité de l'OMS montre que 20 effets indésirables étaient liés de manière probable et possible aux médicaments (24,1%) et 18 effets indésirables étaient liés de manière certaine aux médicaments (21,7%). Cette fréquence ne reflète pas la réalité car existence de facteurs favorisant les effets indésirables telle que la comorbidité et l'exactitude de la détermination des degrés d'imputabilité selon l'OMS. Ouédraogo et al(**89**) ont aussi eu la même imputabilité à l'Ethionamide par rapport aux troubles digestifs.

8.2.4 Grade de toxicité des effets indésirables

Les effets indésirables de grade I, II et III étaient les plus observés chez les patients. Ce qui nous fait dire que les effets indésirables mineurs sont les plus observés dans notre étude. Ce constat a été fait par plusieurs études (87, 89, 90, 98, 103, 105, 106, 108, 112). Ceux de grade IV étaient au nombre de trois avec une fréquence de (3,62%). C'étaient deux cas de bourdonnements d'oreille et un cas de douleur auriculaire. Plusieurs études ont aussi rapportés des toxicités graves (87, 89, 90, 93, 95, 104, 113, 114).

8.2.5 Prise en charge des effets indésirables

Les choix thérapeutiques pour traiter les tuberculoses multirésistantes sont limités. Les antibiotiques actifs sont pour la plupart moins efficaces que l'Isoniazide (H) et la Rifampicine (R) et souvent plus toxiques. Ils regorgent plusieurs effets indésirables qui pouvaient compromettre les succès thérapeutiques chez les patients.

Un schéma de 09 mois a été adopté depuis Janvier 2018 au Mali. Ce schéma est constitué de deux phases qui sont : une phase d'attaque de 4 mois (Km-Mfx-Pto-Cfz-H-E-Z) et une phase d'entretien de 5 mois (Mfx-Cfz-Z-E) (5). Après le bilan pré thérapeutique, les 36 patients MDR étaient mis sous ce schéma thérapeutique de 09 mois.

La prise en charge de ces effets indésirables était curative ou symptomatique en fonction de leur grade de toxicité au cours des visites hebdomadaire et des mises à jour quotidiennes effectuées chez les patients dans le service. Les effets indésirables de grade III faisaient l'objet d'une prescription médicale (Antihistaminiques, antiémétique, AINS) (5). D'autres études ont aussi géré symptomatiquement ou de façon curative les effets indésirables observés pendant le traitement (90, 93, 97, 105, 110, 116). Ceux de grade IV avaient fait l'objet d'un espacement des doses pendant le traitement. Dans d'autres études, les ou l'antituberculeux le plus incriminé par la toxicité de grade IV, étaient soit arrêtés, soit substitués, soit diminués la dose d'administration ou soit espacé la dose d'administration (93, 105, 107, 111, 117). Les effets indésirables de grade I et II ont bénéficié des conseils.

8.2.6 Evolution des effets indésirables

Une bonne évolution dans 42% des effets indésirables était observée dans notre étude était similaire dans plusieurs autres études (87, 89, 90, 93, 105, 117, 118) suivie de régression dans 25% et 5% de séquelle chez les patients. Ces séquelles étaient d'ordre auriculaire (surdité mixte parfois bilatérale). Piubello et al(87) ont rapporté une perte auditive dans 15,5%. Une atteinte cochléovestibulaire dans 43,2% des cas obtenu par Ouédraogo et al(89). Toloba et al(115) ont trouvé un cas Surdité. Rakotomizao et al(110) ont enregistré des troubles auditifs de sévérité variable allant de bourdonnement d'oreille, vertige à la surdité (41,6%).

8.2.7 Evolution des patients

L'état clinique des patients était favorable dans 50% des cas. Le taux de guérison était dans 44,4% dont 5,6% avec des séquelles. Plusieurs études ont aussi enregistrés un état clinique favorable des patients (87, 89, 90, 94, 109, 110, 118). Le taux de létalité était de 5,6% dans notre série, similaire à 5,5% de Benmoussa et al(90) et se rapproche de 6,4% obtenu par Berdous et al(94). Kakou et al ont eu un taux de létalité de 37,3%(119) chez les patients MDR avec une coïnfection au VIH. Cette différence peut s'expliquer par la spécificité de la

population d'étude (tous les patients MDR) contrairement à Kakou et al(119) qui a rapporté sur une population MDR coinfectée avec le VIH.

9 Conclusion

Au cours de cette étude, nous nous sommes intéressés aux effets indésirables des patients MDR hospitalisés et mis sous traitement antituberculeux de deuxième ligne.

Les effets indésirables étaient présents dans 86,2%. L'âge moyen était de 40 ans avec des extrémités de 18 et 77 ans.

Les effets indésirables les plus observés étaient les troubles digestifs 33,7%. La toxicité grade IV de l'OMS avec des séquelles était observée.

La causalité selon l'OMS était « probable et possible » dans 24,1%.

La prise en charge des effets indésirables a consisté principalement des conseils et des médicaments antihistaminiques, antiémétiques, AINS.

L'évolution des patients était favorable dans 42% des cas et une létalité 5,6%.

Recommandations :

✓ Aux autorités :

- La mise en place d'un système national de collecte des effets indésirables graves et moins graves des médicaments ;
- La mise en œuvre de projets pilotes pour évaluer diverses méthodes de collecte de données sur les effets indésirables ;
- La constitution d'une base de données de pharmacovigilance au Mali.

✓ Aux praticiens :

- La recherche systématique des effets indésirables chez tous les patients sous traitement médicamenteux ;
- La notification des effets indésirables des médicaments aux autorités compétentes.

- La sensibilisation des patients et leurs accompagnants à déclarer lors d'une quelconque manifestation d'un effet indésirable après la prise d'un médicament.
- ✓ **Aux patients** : Consulter son médecin traitant chaque fois qu'une manifestation survient après la prise d'un médicament.

10 Références

1. Organisation Mondiale de la Santé: Tuberculose, Aide-mémoire. Mar 2017
2. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport 2014 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde
3. Kaufmann SHE. Tuberculosis and AIDS – a devilish liaison. Drug Discovery Today. 2007, 12 (21–22): 891–93
4. WHO (2014) Global Tuberculosis Report 2014-Drug Resistant TB: Surveillance and Response
5. Programme national de lutte contre la tuberculose au Mali. Guide technique pour le personnel de santé 4ème édition. Mali. 2014
6. Joseph, P., Rao Desai, V. B., Mohan, N. S., Fredrick, J. S., Ramachandran, R., Raman, B., et al. (2011) Outcome of Standardized Treatment for Patients with MDR-TB from Tamil Nadu, India. Indian Journal of Medical Research, 133, 529-534
7. Kapadia Vishakha, K. and Tripathi Sanjay, B. (2013) Analysis of 63 patients of MDR TB on DOTS Plus regimen: An LG Hospital, TB Unit, Ahmedabad Experience. Gujarat Medical Journal, 68, 52-57
8. Organisation Mondiale de la Santé. Tuberculose. Centre des médias. Aide-mémoire n°104. Genève (France) : Oct 2013
9. Haute Autorité de la Santé. Guide-Affections de longue durée. Tuberculose active. Saint-Denis (France) ; Jun 2017
10. Garnier M, Delamare J. Dictionnaire des termes de médecine GarnierDelamare. 31ème édition. Maloigne. 2012, 1088 p

11. Mazza-Stalder J, Nicod L, Janssens JP. La tuberculose extra pulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2012, 29 (4): 566-78
12. Sharma KS, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *The Lancet Infectious Diseases*. 2005, 5(7): 415–30
13. Roberta A, Falkingham OJ, Lopes LM et al. Occurrence of Non tuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection in an Endemic Area of Tuberculosis. *Plos / Neglected tropical diseases*. 2013, 7(7): e2340
14. Organisation Mondiale de la Santé. Thèmes de santé: Tuberculose.
15. Straus I. La Tuberculose et son bacille. Paris: Rueff. 1895, 91p
16. Carbonelle B, Dailloux M, Lebrun L, Maugein J, Pernot C. Cahier de formation biologie médicale. Mycobactéries et mycobactérioses. *Bioforma* N°29. 2003, 157p
17. Andréjak C, Lescure F-X, Schmid J-L, Jounieaux V. Diagnostic et traitement des mycobactérioses atypiques d'expression respiratoire. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2011, (28): 1293–1309
18. Lobue PA, Enarson DA, Thoen CO. Tuberculosis in humans and animals: an overview. *International Journal of tuberculosis and Lung disease*. 2010, 14(9): 1075-8
19. Huchon G. Tuberculose. Science en marche. Paris (France): Editions Scientifiques, Techniques et Médicale. 1994, 119 p
20. Organisation Mondiale de la Santé: Rapport 2016 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde: résumé d'orientation

21. REMIC. Référentiel en Microbiologie Médicale. Mycobacterium tuberculosis et autres mycobactéries 4ème édition. 2010, 245-54
22. N'Guessan K, Kouassi Y, Bouzid S et al. Intérêt et limites de la microscopie des exsudats au cours de l'infection cutanée à Mycobacterium ulcerans en Côte d'Ivoire. Bulletin de la Société de pathologie exotique. 2001, 94(1): 9-10
23. Kubica GP. Mycobacterium Tuberculosis Bacteria Using Acid-Fast Ziehl Neelsen Stain; magnified 1000x. Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention; Atlanta: 1979
24. Barben J, Berger C, Böttger EC et al. Tuberculosis in Switzerland Guidance for healthcare professionals 2nd edition. Swiss Lung Association Federal Office of Public Health. 2014, 43p
25. Barben J, Berger C, Bodmer T et al. Manuel de la Tuberculose 3ème édition. Ligue pulmonaire Suisse/ Office Fédéral de la santé publique. 2012, 93p
26. Organisation Mondiale de la Santé: Tuberculosis country profiles
27. Organisation Mondiale de la Santé: Tuberculose: lignes directrices relatives à la surveillance de la pharmaco résistance, 5ème édition
28. Ottenhoff TH. Que savons-nous et qu'ignorons-nous sur l'immunopathogénie de la tuberculose? International Journal of tuberculosis and Lung disease. 2012, 16(11): 1424-32
29. Lechartier B, Mazza-Stalder J, Nicod LP, Janssens JP. Infection latente à M. tuberculosis. Revue médicale suisse. 2011, 7: 2289-94

30. Milton B, Rosenblatt MD. Pulmonary tuberculosis: evolution of modern therapy. Bulletin of the New York academy of medicine. 1973, 49(3): 164-96.
31. Filleul L. Tuberculose : histoire naturelle de la maladie. Bulletin de veille sanitaire/Cire Océan Indien. Saint-Denis-Paris (France) : Institut de Veille Sanitaire. 2012, 18: 2-9
32. Google image. Accessible à http://fr.wikipedia.org/wiki/Test_Mantoux
33. Google image. Accessible à http://www.lepoint.fr/editos-du-point/annejeanblanc/tuberculose-les-tests-sanguins-devraient-etre-interdits-21-07-20111354913_57.php.
34. Haute Autorité de Santé. Service évaluation des actes professionnels. Test de détection de la production d'interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses. 2006. 7p
35. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Eliott BA et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of non tuberculous mycobacterial diseases. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2007, 175: 367-416
36. N. Veziris, cambau E, Sougakoff W, Robert J, Jarlier V. Résistance aux antituberculeux. Arch Pédiatrie. 2005;12(supplément 2):S102 9
37. Heym B, Honore N, Truffot-Pernot C, Banerjee A, Schurra C. Implication of multi Drug resistance for the futur of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study
38. Benfenatki N. La Tuberculose multi résistante. Rev Médecine Interne. déc. 2009;30:S268 72

39. Zhang Y and Yew W. Mécanismes de la résistance aux médicaments chez *Mycobacterium tuberculosis*. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2009, 13(11): 1320–30
40. Mainardi JC and Martin A. Drug Resistance Mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics*. 2014, 3: 317
41. Loïez-Durocher C, Vache A, Lemaitre N. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: diagnostic methods. *Annales de Biologie Clinique*. 2000, 58(3): 291-7
42. Mainardi JL, Goldstein FW, Gutmann L. Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques. *Encyclopédie médico-chirurgicale. Maladies infectieuses*, 8-006-N-10. 1996: 8 p
43. Zhang Y, Post-Martens K, Denkin S. New drug candidates and therapeutic targets for tuberculosis therapy. *Drug Discovery Today*. 2006; 11(1/2): 21-7
44. Marriner GA, Nayyar A, Uh E, Wong SY, Mukherjee T, Via LE et al. The Medicinal Chemistry of Tuberculosis Chemotherapy. *Topics in medicinal chemistry*. 2011, 7: 47–124
45. Rabia J, Elizabeth MS, Gail EL, Robin MW, Van HPD, Thomas C. Victor. Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Current Issues in Molecular Biology*. 2009, 8: 97–112
46. Palomino JC and Martin A. Drug Resistance Mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics*. 2014, 3: 317-40
47. Eldin AS, Mostafa NM and Mostafa SI. Detection of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates as determined by *gyrA/B* gene mutation by using PCR technique. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2012, 61: 349-53

48. Marion Briand. Tuberculose multirésistante : stratégies thérapeutiques actuelles et place de la bédaquiline (Sirturo), Jun 2018
49. Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. 2018
50. Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. 2019
51. Rich M, World Health Organisation. Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmaco résistantes mise à jour d'urgence pour 2008. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2009
52. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh M-LN, Goble M, et al. Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. May 2004;169(10):1103-9
53. Tuberculose multi résistante: traitement empirique, faute d'évaluation solide. *Rev Prescrire*. May 2014;34:331-70
54. Banerjee R, Allen J, Westenhoe J, Oh P, Elms W, Desmond E, et al. Extensively Drug Resistant Tuberculosis in California, 1993–2006. *Clin Infect Dis*. Aug 2008;47(4):450-7
55. Slim-Saidi L, Mehiri-Zeghal E, Ghariani A, Tritar F. Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin*. Apr 2015;71(2-3):110-21
56. Varaine F, Rich M. Tuberculosis - practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries- 2014 edition
57. Ho PL, Yam WC, Leung CC, Yew WW, Mok TY, Chan KS, et al. Molecular tests for rapid detection of rifampicin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi Hong Kong Acad Med*. 1 Jun 2015;21 Suppl 4

58. Tritar F, Daghfous H, Ben Saad S, Slim-Saidi L. Prise en charge de la tuberculose multi résistante. Rev Pneumol Clin. Avr 2015;71(2-3):130 9
59. World Health Organisation, others. Tuberculosis diagnosis Xpert MTB/RIF Test. WHO endorsement and recommendations. 2015
60. Vincent V. Diagnostic bactériologique de la tuberculose. Rev Francoph Lab. 2013;2013(449):38 43
61. Organisation Mondiale de la Santé. Comité OMS d'experts de la tuberculose. Rapport n°9.Genève (Suisse): Organisation Mondiale de la Santé; 1974
62. Programme National de la lutte contre la tuberculose. Directive nationales de prise en charge thérapeutique de la tuberculose. 2012, 9p
63. Ma Z, Lienhardt C, McIleron H, Nunn AJ, Wang X. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. Lancet. 2010, 375: 210009
64. Anderson RJ, Groundwater PW, Todd A, Worsley AJ. Antibacterial Agents: Chemistry, Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Clinical Applications: Agents Targeting Protein Synthesis: Aminoglycoside antibiotics. John Wiley & Sons. First edition. 2012, 150-172
65. Tripathi RP, Tewari N, Dwivedi N, Tiwari VK. Fighting tuberculosis: an old disease with new challenges. Medicinal Research Reviews. 2005, 25(1): 93131
66. Mitchison D and Davies G. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. London (England): The Union. 2012, 16(6): 724–32

67. Villemagne B, Crauste C, Flipo M, Baulard A R, Déprez B, Willand N. Tuberculosis: The drug development pipeline at a glance. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012, 51: 1-16
68. Brossier F. Mécanisme d'action et de résistance de l'isoniazide, un antituberculeux de première ligne. *J Anti-Infect*. déc 2011;13(4):217-27
69. Truffot-Pernot C, Veziris N. Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie : standards et perspectives. *Rev Mal Respir*. oct 2011;28(8):1034-47
70. Zhang Y. Mode of action of pyrazinamide: disruption of Mycobacterium tuberculosis membrane transport and energetics by pyrazinoic acid. *J Antimicrob Chemother*. Sept 2003;52(5):790-5
71. Maugein J, Chemoul A. La résistance aux antituberculeux. *Rev Francoph Lab*. 2010;2010(422):43-50
72. Collazos J, Mayo J and Martinez E. The chemotherapy of tuberculosis from the past to the future. *Respiratory Medicine*. 1995, 89: 463-69
73. Eyquem A, Alouf J, Montagnier L, Boudène C. *Traité de microbiologie clinique*. 2005
74. Perriot J, Chambonnet é, Eschalier A. Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. *Rev Mal Respir*. Apr 2011;28(4):542-55
75. Bocanegra-García V, García A, Palma-Nicolás JP, Palos I, Rivera G. Drug Development – A Case Study Based Insight into Modern Strategies : Antitubercular Drugs Development: Recent Advances in Selected Therapeutic Targets and Rational Drug Design. 2011, 207-42

76. Arbex M, Varella M, De Siqueira H, De Mello F. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second-line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010;36(5):626 56
77. Bhowruth V, Dover LG and Besra GS. Tuberculosis Chemotherapy: Recent Developments and Future Perspectives. *Progress in Medicinal Chemistry*. 2007, 45: 169p
78. Yew WW, Chan CK, Leung CC, Chau CH, Tam CM, Wong PC, et al. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *CHEST J*. 2003;124(4):1476 81
79. Bryskier A. Collectif Antibiotiques, agents antibactériens et antifongiques. Ellipses. 1999, 1216 p
80. Hugonnet J-E, Tremblay LW, Boshoff HI, Barry CE, Blanchard JS. Meropenem Clavulanate Is Effective Against Extensively Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. Feb 2009;323(5918):1215 8
81. Marigot-Outtandy D, Perronne C. Les nouveaux antituberculeux. *Réanimation*. juin 2009;18(4):334 42
82. Janulionis E, Sofer C, Song H-Y, Wallis RS. Lack of Activity of Orally Administered Clofazimine against Intracellular *Mycobacterium tuberculosis* in Whole-Blood Culture. *Antimicrob Agents Chemother*. Jan 2004;48(8):3133 5
83. Xu H-B, Jiang R-H, Tang S-J, Li L, Xiao H-P. Role of clofazimine in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective observational cohort assessment. *J Antimicrob Chemother*. Mar 2014;69(3):e1

84. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Second Edition
85. PIH Guide on the Medical management of MDR-TB, Partners In Health, Boston.2003
86. Organisation mondiale de la Santé. Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmaco résistantes. Mise à jour 2008. (WHO/HTM/TB/2008.402).
87. Piubello A, Hassane Harouna S, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M et al. Taux élevé de guérison sans rechute avec un traitement court standardisé de la tuberculose multirésistante au Niger. INT J TUBERC LUNG DIS 18(10):1188–1194.
88. Tag El Din MA, El Maraghy AA, Abdel Hay AHR. Adverse reactions among patients being treated for multi-drug resistant tuberculosis at Abbassia Chest Hospital. Egypt J Chest Dis Tuberc [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2019 Aug 24];64(4):939–52
89. Ouédraogo SM, Sondo KA, Ouédraogo AR, Ouédraogo G, Badoum G, Boncounkou K. Etats des lieux sur la tolérance du traitement de la tuberculose multirésistante (Burkina Fasso).Mali Med 2015;4:39-45
90. Benmoussa N, Diboune K, Larbani B, Laouar L, Fezza K, Taghirt S, et al. Analyse des effets secondaires survenus chez 91 cas de tuberculose à bacilles multi-résistants, pris en charge au service de pneumologie du CHU Mustapha. Rev Mal Respir [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2019 Aug 16];34:A38–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842516303163>

91. Ruddy M, Balabanova Y, Graham C, Fedorin I, Malomanova N, Elisarova E, et al. rate of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. *Thorax* 2005;60:-30.
92. Mathew TA, Ovsyanikova TN, Shin SS, Gelmanova I, Balbuena DA, Atwood S, et al. Causes of death during tuberculosis treatment in Tomsk Oblast, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2006 Aug;10(8):857–63.
93. Shin S, Pasechnikov D, Gelmanova I, Peremitin G, Strelis A. Effets indésirables chez les patients traités pour TB-MR à Tomsk, Russie. *Int J Tuberc Lung Dis.*2000;11:1314-20
94. Berdous T, Boukheris CI, Nafti S. Tuberculose multi-résistante : à propos de 77 cas. *Rev Mal Respir.* 2015 Jan 31;32:A217.
95. Yoon HY, Jo KW, Nam GB, Shim TS. Clinical significance Of QT-prolonging drug use in patients with MDR-TB or NTM disease. *INT J TUBERC LUNG DIS* 21(9):996-1001.
96. Sagwa E, Mantel-Teeuwisse AK, Ruswa N, Musasa JP, Pal S, Dhliwayo P, et al. The burden of adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis in Namibia. *South Med Rev [Internet].* 2012 Jul 23 [cited 2019 Aug 24];5(1):6–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3471190/>
97. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *The Lancet [Internet].* 2006 Nov 4 [cited 2019 Aug 24];368(9547):1575–80. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673606695731>

98. Seung KJ, Omatayo DB, Keshavjee S, Furin JJ, Farmer PE, Satti H. Early Outcomes of MDR-TB Treatment in a High HIV-Prevalence Setting in Southern Africa. PLoS ONE [Internet]. 2009 Sep 25 [cited 2019 Aug 25];4(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2746313/>
99. Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, Zarovska E, Skripconoka V, Thorpe L, et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: A retrospective cohort study. Lancet [Internet]. 2005 Jan 22 [cited 2019 Aug 25];365(9456):318–26. Available from: <https://nyuscholars.nyu.edu/en/publications/clinical-outcome-of-individualised-treatment-of-multidrug-resista>
100. Cain KP, Kanara N, Laserson KF, Vannarith C, Sameourn K, Samnang K, et al. The epidemiology of HIV-associated tuberculosis in rural Cambodia. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2007 Sep;11(9):1008–13.
101. Lanternier F, Dalban C, Perez L, Bricaire F, Costagliola D, Caumes E. Tolerability of anti-tuberculosis treatment and HIV serostatus. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2007 Nov;11(11):1203–9.
102. LOULIDI T. les effets secondaires des antituberculeux: Etude retrospective dans un centre de diagnostique spécialiste de tuberculose (CDST) au Maroc [Thèse]. [Rabat]; 2002.
103. Nathanson E, Gupta R, Huamani P, Leimane V, Pasechnikov AD, Tupasi TE, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2004 Nov;8(11):1382–4.

104. Bloss E, Kukša L, Holtz TH, Riekstina V, Skripconoka V, Kammerer S, et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000-2004. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2010 Mar;14(3):275–81.
105. Tupasi TE, Gupta R, Quelapio MID, Orillaza RB, Mira NR, Mangubat NV, et al. Feasibility and Cost-Effectiveness of Treating Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Cohort Study in the Philippines. *PLOS Med* [Internet]. 2006 Sep 12 [cited 2019 Aug 24];3(9):e352. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0030352>
106. Törün T, Güngör G, Ozmen I, Bölükbaşı Y, Maden E, Biçakçı B, et al. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2005 Dec;9(12):1373–7.
107. Bloss E, Kukša L, Holtz TH, Riekstina V, Skripčonoka V, Kammerer S, et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(3):275–281.
108. Furin JJ, Mitnick CD, Shin SS, Bayona J, Becerra MC, Singler JM, et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2001 Jul;5(7):648–55.
109. Tupasi TE, Gupta R, Quelapio MID, Orillaza RB, Mira NR, Mangubat NV, et al. Feasibility and Cost-Effectiveness of Treating Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Cohort Study in the Philippines. *PLoS Med* [Internet]. 2006 Sep [cited 2019 Aug 26];3(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1564168/>

110. Rakotomizao JR, Rakotondrabe I, Nandimbiniaina A, Rasoafaranirina MO, Rakotoson J, Andrianarisoa A. Issues de la prise en charge de la tuberculose multirésistante au CHU d'Antananarivo. *Rev Mal Respir* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Aug 24];34:A217–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0761842516307537>
111. Reuter A, Tisile P, von Delft D, Cox H, Cox V, Ditiu L, et al. The devil we know: is the use of injectable agents for the treatment of MDR-TB justified? *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2017 01;21(11):1114–26.
112. Han XQ, Pang Y, Ma Y, Liu YH, Guo R, Shu W, et al. Prevalence and Risk Factors Associated with Adverse Drug Reactions among Previously Treated Tuberculosis Patients in China. *Biomed Environ Sci* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2019 Aug 27];30(2):139–42. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895398817300430>
113. Akshata JS, Chakrabarthy A, Swapna R, Buggi S, Somashekar M. Adverse Drug Reactions in Management of Multi Drug Resistant Tuberculosis, in Tertiary Chest Institute. *J Tuberc Res* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jul 14];03(02):27–33. Available from: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/jtr.2015.32004>
114. Haddaoui H, Mrabet FZ, Aharmim M, Bourkadi J-E. Tuberculose extrapulmonaire multi résistante: à propos de 7 cas. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2019 23 [cited 2019 Jul 14];32. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/32/196/full/>
115. Toloba Y, Ouattara K, Soumare D, Kanouté T, Berthe G, Baya B et al. Tuberculose multi-résistante (TB-MR) en milieu carcéral noir africain: expérience du Mali. *Rev Pneumol*. Feb 2018; 22:27-74.

116. Greffe S, Gros I, Cruaud P, Hornstein M, Fain O, Poirier C, et al. Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans trois hôpitaux français. Médecine Mal Infect [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2019 Aug 24];41(1):20–4. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X1000199X>
117. Veziris N, Robert J. Tuberculose multirésistante : prise en charge. MISE AU POINT. 2003;7.
118. Shin S, Pasechnikov D, Gelmanova I, Peremitin G, Strelis A. Effets indésirables chez les patients traités pour TB-MR à Tomsk, Russie. Int J Tuberc Lung Dis.2000;11:1314-20
119. Kakou A, Eholie S, Yao B, Coulibaly M, Ehui E, Aoussi E et al. Problèmes engendrés par l'utilisation des antituberculeux dans un service de référence pour VIH/sida à Abidjan (Côte d'Ivoire). Manuscrit n°1936. "Santé publique. 1998

11 ANNEXES

11.1 FICHE D'ENQUETE

EFFETS INDÉSIRABLES LIES A LA PRISE DES ANTITUBERCULEUX CHEZ LES PATIENTS MDR DANS LE SERVICE DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DU POINT G.

FICHE :

PATIENT :

I. IDENTIFICATION DU PATIENT : Nom et Prénom :

1. SEXE :
 - a) Masculin
 - b) Féminin
2. ÂGE :
 - a) < 30 ans
 - b) Plus de 30 ans
3. RÉSIDENCE :
 - a) Bamako
 - b) Hors de Bamako
4. POIDS :.....

B. PROBLEMATIQUE DE SANTE

Nombre d'épisode de TB : _____

Date début du traitement : _____

Lieu de diagnostic

C. TYPE DE TUBERCULOSE :

1. Tuberculose pulmonaire

2. Autres

D. EXAMEN CLINIQUE :

1. Radio du thorax :

Positif

Négatif

2. Examen bactériologique :

Positif

Négatif

3. Antibiogramme de base :

Positif

Négatif

4. Antibiogramme élargie :

Positif

Négatif

5. Tests moléculaires : (RMP)

Positif

Négatif

II. MALADIES ASSOCIÉES :

DIABÈTE

VIH

AUTRES

III. LES MOLÉCULES UTILISÉES :

Schéma de 1^{ère} ligne :

1. Isoniazide (INH)

2. Rifampicine (RMP)

3. Ethambutol (EMB)

4. Pyrazinamide (PZA)

Schéma de 2^{ème} ligne :

1. Kanamycine (Km)

2. Amikacine (Am)

3. Capréomycine (Cm)

4. Ofloxacin (Ofx)

5. Lévofloxacine (Lfx)
6. Moxifloxacine (Mfx)
7. Prothionamide (Pta)
8. Ethionamide (Eth)
9. Cyclosérine (Cs)
10. Rifabutine (Rib)
11. Linézolide (Lzi)
12. Pyrazinamide (Z)
13. Pyridoxine (vit B6)
14. PAS
15. Clofazimine
16. Clarythromycine
17. Isoniazide Forte

Autres molécules :

.....

IV. DÉLAI D'APPARITION DES EFFETS INDÉSIRABLES: //

< À 7 jours à 1 semaine à 2 semaines
 1 mois Plus d'un mois

V. FORMES GALÉNIQUES :

1. Injectables 2. Orales

VI. TYPE DE RÉSISTANCE : Oui ou Non

1. Mono résistance (MonoR) 2. Poly Résistance (PolyR)
 3. Multi résistance (MR)

VII. IDENTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES CHEZ CHAQUE PATIENT :

Néphrotoxicités

Hépatotoxicités

Hypothyroïdie

Endocriniens

Hématologiques

Gastro-intestinaux

Dépressions

Psychoses

Ototoxicité

Arth algiques

Dermatologique

Neurologique

Ophthalmique

Diarrhée

Coloration orange des sécrétions

Réaction allergique

VIII. GRADUATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SELON L'OMS :

Faible (Grade I) Modéré (Grade II) Intense (Grade III)
 Grave (Grade IV)

IX. EVOLUTION DE L'ÉTAT CLINIQUE DU PATIENT :

Guérison Avec séquelles Favorable Défavorable Décès

X. EVOLUTION DES EFFETS INDÉSIRABLES :

Favorable Régression Stationnaire Séquelles

XI. IMPUTABILITÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES SELON L'OMS :

Certain Probable
 Possible Improbable
 Conditionnelle/ non classée Non évaluable/ non classée

XII. MOLÉCULE ET SON EFFETS INDÉSIRABLES :

Molécule : Effets indésirables :

.....

.....

.....

.....

Moment d'apparition :

1 fois / jour Plusieurs fois / jour

1 fois / nuit

Plusieurs fois / nuit

11.2 FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : HALADOU MAGAGI **Prénom** : Ibrahim

Année Universitaire : 2018-2019

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie

Secteur d'intérêt : Pharmacologie, Pneumo-phtisiologie

11.3 RESUME:

Introduction/objectif : Les effets indésirables induits par les antituberculeux de 2^e ligne, ont un impact sévère sur l'adhésion au traitement. Le but de ce travail était d'étudier les effets indésirables liés à la prise des antituberculeux chez les patients MDR dans le service de pneumo-phtisiologie au CHU du point G.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude prospective, transversale et descriptive de janvier 2018 à août 2019 au service de pneumo-phthysiologie CHU point G. La population d'étude était composée de tous les patients MDR hospitalisés et mis sous traitement antituberculeux de 2^e ligne : schéma de 09 mois.

Résultats : La majorité des patients MDR provenaient hors de Bamako 55,6%. Les patients ont manifesté des effets indésirables 86,2%. L'âge moyen était de 40 ans avec des extrémités de 18 et 77 ans. Les effets indésirables les plus observés étaient les troubles digestifs 33,7%, suivi des douleurs 19,3%. Le délai d'apparition était de deux (02) jours. La toxicité grade IV de l'OMS avec des séquelles d'ordre auriculaire (surdité mixte ou bilatérale)  tait observée dans 3,62%. La causalité de l'OMS des effets indésirables était « probable et possible » dans 24,1%. La prise en charge de ces effets indésirables a consisté des conseils, des antihistaminiques, antiémétiques et AINS. L'évolution était favorable dans 42% des cas et le taux de létalité 5,6%.

Conclusion : Un engagement gouvernemental est nécessaire pour redynamiser le centre national de pharmacovigilance afin d'améliorer la détection des effets indésirables graves.

Mots-clés : Effets indésirables, Patients MDR, Antituberculeux, Mali.

Abstract:

Introduction / AIMS: The adverse events induced by second-line anti-TB drugs have a severe impact on adherence to treatment. The aim to study was the adverse events of anti-TB drugs in MDR patients in the pneumo-phthysiology department at the G-Point CHU.

Methods: This was a prospective, cross-sectional and descriptive study from January 2018 to August 2019 in the pneumo-phthysiology department CHU point G. The study population consisted of all MDR patients hospitalized and put under anti-tuberculosis treatment. 2nd line: Scheme of 09 months.

Results: The majority of MDR patients came from outside Bamako (55.6%). Patients presented adverse events (86.2%). The average age was 40 years old with extremes of 18 and 77 years old. The most observed adverse events were digestive disorders (33.7%) followed by pain (19.3%). The delay of appearance was two (02) days. The grade IV toxicity of the WHO with atrial sequelae (mixed or bilateral deafness) was observed in (3.62%). The causality of the WHO adverse events was "probable and possible" in (24.1%). Management of these adverse events consisted of counseling and antihistamines. The evolution was favorable in (42%) of cases and the case fatality rate (5.6%).

Conclusion: A government commitment is needed to revitalize the national pharmacovigilance center to improve the management of serious adverse events in patients.

Keywords: Adverse events, MDR patients, Anti Tuberculosis, Mali.

11.4 SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la
Faculté et de mes condisciples :
D'honorer ceux qui m'ont instruit dans
Les préceptes de mon art et de leur
Témoigner ma reconnaissance en
Restant fidèle à leur enseignement.
D'exercer, dans l'intérêt de la santé
Publique, ma profession avec
Conscience et de respecter non
Seulement la législation en
Vigueur, mais aussi les règles de
L'honneur, de la probité et du
Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité
Et mes devoirs envers le malade
Et sa dignité humaine ; en aucun
Cas, je ne consentirai à utiliser
Mes connaissances et mon état pour
Corrompre les mœurs et favoriser Des
actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur
Estime si je suis fidèle à mes
Promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et
Méprisé de mes confrères si j'y
Manque.

JE LE JURE