

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But- Une Foi



U.S.T.T.B



Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Année universitaire : 2023 - 2024

N°...../

MEMOIRE

Evaluation du régime court tout oral du traitement de la tuberculose multirésistante au Mali

Présenté et soutenu publiquement le 24/12/ 2024 devant le jury de la Faculté de
Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Par : Dr. Seydou Nagolo TRAORE

Pour obtenir le Diplôme d'Etudes Spécialisées en Pneumophtisiologie

Jury

Président	: M. TOLOBA Yacouba,	Professeur
Membres	: M. KONE Salif,	Pneumophtisiologue
	Mme SANOGO Fatoumata B	Pneumophtisiologue
Directeur	: M. SOUMARE Dianguina dit Noumou	Maitre de conférences

DEDICACE

DIEU : Allah le tout puissant, omniscient, clairvoyant, vous qui nous accordez la connaissance, nous guidez vers un droit chemin, accordez les pardons, effacez nos péchés je vous adore, je demande votre grâce dans cette vie et dans la vie éternelle ce travail est le vôtre.

REMERCIEMENTS :

A mon pays le Mali.

Tu es la terre de mes ancêtres, ma patrie, ma racine, un héritage que je me dois de sauvegarder. Je te serai fidèle et reconnaissant.

A mon père : Pendant mon enfance, je n'ai jamais manqué de rien, tu étais mon héros et tu le demeureras toujours. Père ta compréhension, ta détermination, ton besoin incessant d'échanger, ont fait de moi Un homme responsable, capable de s'adapter à toutes les situations. Père vu ton parcours, je me vois dans l'obligation d'aller jusqu'au bout, quels que soient en soit l'obstacle et la durée. Merci père, ton effort ne sera pas vain.

A ma mère (et marâtre) : Je n'ai jamais douté de ton amour, femme combattante, et croyante. Ta générosité, ta sympathie et ta tolérance à l'égard de tes semblables constituent pour moi une source d'inspiration. Je n'avais pas le droit de te décevoir. Car toutes les peines, les privations et contraintes que tu endurais pour nous, allaient dans ce sens. Je n'étais pas du tout insensible à cela. Mère je ne peux pas exprimer dans les langues humaines toute ma gratitude à ton égard. Permets-moi de te dire une fois encore merci ! même si un enfant ne peut remercier sa mère.

A ma chère épouse : C'est l'occasion pour moi d'exprimer toute ma reconnaissance, mon affection et amour infini pour toi.

Ta présence à mes côtés, ton amour, ta patience, ton soutien, ta disponibilité, tes conseils et encouragements n'ont fait défaut à aucun moment.

Merci pour ton aide morale. Cet œuvre est aussi la tienne.

A mes frères et sœurs : Vous avez fait preuve de solidarité et de fraternité à mon endroit. Puisse ce travail nous inspirer et nous inciter à aller de l'avant car il y'a toujours un chemin, une voie à suivre devant nous.

A mes fils et mes filles : Gros bisous, je vous aime tous, que Dieu vous accorde longue vie, pleins de succès et qu'il vous guide dans le droit chemin.

A toute la famille TRAORÉ : Un homme n'est rien s'il ne sait pas d'où il vient. Grace à vous, je saurai toujours d'où je viens.

A mes tantes : Je vous dis merci pour le soutien tout au long du cycle universitaire, que Dieu vous accueille dans son paradis.

A mes tontons : Vous avez accompli votre rôle de tonton et même de père pour moi. Merci pour l'aide et le soutien que vous m'avez porté pendant les moments difficiles de ma vie. Que Dieu vous donne une longue vie pleine de succès.

A tous les Formateurs :

Formateurs courageux, rigoureux engagés ayant le souci du travail bien fait. Vous m'avez appris avec patience, disponibilité les bases de la pratique médicale. Que Dieu guide vos pas et vous accorde une bonne santé le plus longtemps possible !

Au major, les infirmières, étudiants et garçons de surface du service de pneumologie du CHU Point G,

Votre disponibilité m'a rendu facile la tâche de spécialisation. Merci pour votre sympathie.

A mes collègues DES Pneumologie :

Nous avons traversé ensemble les moments difficiles que Dieu nous donne une bonne carrière, une bonne réussite.

A notre maître et président du jury

Pr Yacouba TOLOBA

- ❖ Pneumo-phtisiologue-allergologue ;
- ❖ Chef de DER de médecine et spécialités médicales ;
- ❖ Chef de service de pneumo-phtisiologie du CHU point-G ;
- ❖ Expert de la TB-MR au compte de l’OMS ;
- ❖ Président de la société malienne de pneumologie (SOMAP) ;
- ❖ Président de l’association nationale de formation continue en allergologie (ANAFPRCAL) ;
- ❖ Membre de l’académie des sciences du Mali ;
- ❖ Président de la commission scientifique de la Société africaine de pneumologie de langue française ;
- ❖ Rédacteur en chef de la revue africaine de pneumologie tropicale ;
- ❖ Membre de la société de pneumologie de langue française.

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines font de vous un maître exemplaire et admirer de tous.

Trouvez ici cher maître l’expression de notre profond respect.

A notre maître directeur de mémoire
Pr Dianguina dit Noumou SOUMARE

- ❖ Pneumo-phtisiologue au CHU du point-G ;
- ❖ Maître de conférences à la FMOS ;
- ❖ Chef de service adjoint du service de pneumologie ;
- ❖ Membre de la Société Malienne de pneumologie ;
- ❖ Membre de l'association nationale de formation continue en allergologie.

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. Les mots nous manquent pour exprimer tout ce que nous avons gagné à vos côtés car vous ne nous avez pas donné qu'un enseignement académique, mais et surtout toute une conduite de notre vie de tous les jours.

A notre maître et membre du jury

Dr Salif KONE

- ❖ Pneumo-phtisiologue tabacologue ;
- ❖ Praticien hospitalier au CHU du Point G ;
- ❖ Membre de la Société Malienne de pneumologie ;
- ❖ Membre de l'association nationale de formation continue en allergologie ;
- ❖ Membre de la société africaine de pneumologie de langue française.

Cher maître,

Nous vous sommes infiniment reconnaissants d'avoir accepté aimablement de juger ce travail. Que ce travail soit une occasion de vous exprimer, cher Maître notre gratitude dotée de respect et d'admiration les plus sincères

A notre maître et membre du jury

Dr Fatoumata B SANOGO

- ❖ Pneumo-phtisiologue ;
- ❖ Praticien hospitalière au CHU du Point G ;
- ❖ Membre de la Société Malienne de pneumologie ;
- ❖ Membre de la société africaine de pneumologie de langue française.

Cher maître,

Nous vous sommes infiniment reconnaissants d'avoir accepté aimablement de juger ce travail. Que ce travail soit une occasion de vous exprimer, cher Maître notre gratitude dotée de respect et d'admiration les plus sincères.

Liste des abréviations -Sigles et Acronymes

ARN :	Acide ribonucléique
BAAR :	Bacille Acido-alcool-résistante
Bdq :	Bédaquiline
BPaLM :	Bédaquiline Prétomanide Linézolide Moxifloxacine
Cfz :	Clofazimine
CHU :	Centre Hospitalo-Universitaire
Cmax:	Concentration Maximale
CMI:	Concentration Minimale Inhibitrice
DOT :	Traitement Directement Observé
FDA :	Diacétate de Fluorescéine
INH :	Isoniazide
IMC :	Indice de Masse Corporel
InhA :	Genès impliqué dans le mécanisme de résistance de l'isoniazide
IRA :	Insuffisance Rénale Aigue
J :	Jour
KatC :	Genès impliqué dans le mécanisme de résistance de l'isoniazide
Kg :	kilogramme
ECC :	Electrocardiogramme
Lfx :	Lévofloxacine
Lzd :	Linézolide
MDR :	Multirésistance
Mfx :	Moxifloxacine
Mg :	Milligrammes
MT :	Mycobacterium
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PAS :	Acide P-Aminosalicilyque
PPH :	Pneumophtisiologie

PréUR :	Pré-ultrarésistance
QT :	Espace QT
SPSS :	Statistiques Packages of Social Science
TB :	Tuberculose
TB-MR :	Tuberculose Multirésistante
TB-MR/RR :	Tuberculose Multirésistante/ Resistance à la Rifampicine
TB-RR ::	Tuberculose Résistante à la Rifampicine
UR :	Ultrarésistance
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine
XDR :	Ultrarésistance
Xpert	MTB/RIF : Gène Xpert
Z :	Pyrazinamide
% :	Pourcentage

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des patients selon le flux d'admission.	18
Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe.	19
Figure 3 : Répartition des patients selon la notion de contagé tuberculeux.	21
Figure 4 : Répartition des patients selon l'apparition d'effet secondaire.	25
Figure 5 : Répartition des patients selon le délai d'apparition des effets secondaires au cours du traitement.	26
Figure 6 : Répartition des patients selon la négativité des crachats (BAAR) lors du traitement.	27
Figure 7 : Répartition selon la négativité des cultures au cours du traitement. .	28
Figure 8 : Répartition des patients selon le devenir du patient	29

Liste des tableaux

Tableau I : répartition des patients selon la tranche d'âge.	19
Tableau II : répartition des patients selon la profession.	20
Tableau III : répartition des patients selon la région de provenance.	20
Tableau IV : répartition des patients selon la durée du traitement antituberculeux au moment de leur référence.	21
Tableau V : Répartition des patients selon la fréquence des comorbidités.	22
Tableau VI : Répartition des patients selon les signes fonctionnels.	22
Tableau VII : répartition des patients selon les signes généraux.	22
Tableau VIII : Répartition des patients selon le siège des lésions à la radiographie du thorax.	23
Tableau IX : Répartition des patients selon le type de lésion à la radiographie du thorax.	23
Tableau X : Répartition des patients selon les syndromes retrouvés à la radiographie.	24
Tableau XI : Répartition des patients selon la charge bacillaire à la microscopie à l'inclusion.	24
Tableau IX : Répartition des patients selon le type de résistance.	25
Tableau XIII : Répartition des patients selon les types d'effets secondaires au cours du traitement.	26

Sommaire

Liste des figures	X
Liste des tableaux	XI
1. Introduction	1
2. Objectifs	2
3. Généralités	4
4. Méthodologie.....	15
5. Résultats	18
6. Commentaires et discussion	31
7. Conclusion.....	38
8. Recommandations	39
9. Références bibliographiques	41
10. Annexes	45
Résumé.....	49

INTRODUCTION

1. Introduction

La tuberculose multirésistante est une maladie causée par une souche de *Mycobacterium tuberculosis* résistante au moins aux deux antituberculeux majeurs les plus efficaces utilisés dans le traitement de première ligne (l'isoniazide et la rifampicine) [1].

L'OMS classe en cinq catégories les cas de tuberculose pharmaco résistante : tuberculose résistante à l'isoniazide, tuberculose résistante à la rifampicine , tuberculose multirésistante , la tuberculose pré-ultrarésistante et la tuberculose ultrarésistante [2].

La charge de la tuberculose pharmacorésistante a également augmenté de 3 % entre 2020 et 2021, en effet 450 000 nouveaux cas de tuberculose résistante à la rifampicine (tuberculose-RR) ont été enregistrés en 2021. [3].

En Afrique la République de Côte d'Ivoire et le Sénégal avait respectivement enregistré 23% ; 5,4% de cas de TB-MR /RR parmi les anciens cas de tuberculose. Selon le rapport de 2021 de l'OMS ; au Mali les cas de TB-MR /RR représentaient 1% ; 13% successivement parmi les nouveaux et anciens cas.

Le recours au test rapide Xpert MTB/RIF® s'est développé depuis 2010, date à laquelle l'OMS a recommandé son utilisation pour la première fois. [4]. Adopté au Mali en 2014, le Xpert MTB/RIF a permis d'augmenter de 15 % le taux de détection de la tuberculose [5].

En raison de l'adoption d'un nouveau protocole tout oral en juillet 2021 non évalué remplaçant le régime de 12 mois avec des injectables et très peu d'études menées sur la tuberculose multirésistante au Mali en général ; nous nous proposons d'évaluer le régime court tout oral.

2. Objectifs

2.1.Objectif général

Evaluer le régime court tout oral de 9-11 mois du traitement de la tuberculose multi résistante au Mali.

2.2.Objectifs spécifiques

- Décrire les aspects sociodémographiques et cliniques des patients TB-MR/RR.
- Déterminer le taux de négativation des BAAR au 4eme mois du traitement tout oral de la TB-MR.
- Identifier les effets secondaires survenus au cours du traitement court tout oral.
- Déterminer le devenir des patients TB-MR/RR sous le du traitement court tout oral.

2.3.Question de Recherche

- Quel est le taux de négativation des crachats pendant la phase 1 du régime court tout oral ?

2.4.Hypothèse de recherche

- Plus de 80% des patients négativent les crachats au cours des 4 premiers mois de traitement.

GÉNÉRALITÉS

3. Généralités

La tuberculose multirésistante appelée MDR TB à partir de l'abréviation anglo-saxonne (*mu/ti-Drug resistant tuberculosis*) ou TBMR a comme définition une maladie causée par une souche de *Mycobacterium tuberculosis* résistante au moins aux deux antituberculeux majeurs les plus efficaces utilisés dans le traitement de première ligne (l'isoniazide et la rifampicine) [1].

Elle se présente cliniquement comme la tuberculose à germe sensible. Cependant, du fait que les formes multirésistantes réagissent plus lentement au traitement, la présentation clinico-radiologique peut être plus sévère et l'évolution peut être plus lente que dans les formes sensibles [6].

La tuberculose pharmacorésistante est une question de santé publique d'importance mondiale constituant une menace contre les efforts entrepris par l'OMS pour lutter contre la tuberculose [7].

3.1. Historique TBMR au MALI

3.1.1. Cas chronique

Patient atteint d'une tuberculose à frottis positif à l'issue d'un retraitement normal avec des médicaments antituberculeux essentiels. La terminologie « cas chroniques » dénote l'absence de culture et de test de sensibilité.

Lors d'une étude menée en 2009 d'une durée de deux ans (Janvier 2006 au 31 décembre 2007) permettant d'enregistrés 31 cas chroniques de tuberculose dont seulement 10 patients parmi les 31 ont bénéficié de la culture et du test de pharmacosensibilité.

L'ensemble des malades a été mis sous régime de 2e ligne comportant une phase initiale de 3 mois associant les médicaments suivants K.O.Z.E et une phase d'entretien de 18 mois comportant l'administration O.Z.E (3 KOEZ / 18 OEZ).

K : Kanamycine ; O : Ofloxacine ; E : Ethionamide ; Z : Pyrazinamide [8].

❖ Protocole de 21 mois adopté par le PNLT avant 2014 [9]

Deux phases :

- **6 mois** sous (Kanamycine, Pyrazinamide, Levofloxacin, Ethionamide et Cycloserine)
- **15 mois** sous (Pyrazinamide, Levofloxacin, Ethionamide et Cycloserine)

❖ **Protocole de 20 mois adopté par le PNLT en 2018**

Phase intensive: 6 mois ;

Phase de continuation: 14 mois.

- **6mois** (Linézolide, Isoniazide, Bédaquiline, Délamanide, PAS ou Cyclo, Clofazimine, Pyrazinamide).
- **14 mois** (Bédaquiline, Délamanide, PAS ou Cyclo, Clofazimine, Pyrazinamide).

❖ **Protocole de 09-11 mois adopté en juillet 2021 et en vigueur**

- **Phase initiale** : 4–6 Bdq (5 m)-Mfx –Cfz -Z-Liz-Cy (Bédaquiline 400 mg, de la Moxifloxacin, de la Clofazimine 100 mg, de Linézolide 600 mg, de Cyclosérine 250 mg et du pyrazinamide 400 mg.
- **Phase de continuation** : 5 Mfx-Cfz-Z-Liz-Cy.

3.2. Définitions

La résistance du Mycobacterium Tuberculosis (MT) aux antituberculeux peut être primaire ou secondaire :

- La résistance secondaire ou acquise : survenant chez des patients ayant reçu antérieurement un traitement antituberculeux pendant un mois ou plus, et qui ont développé une résistance au traitement [10].
- La résistance primaire : survenant chez des patients n'ayant jamais été traités par un traitement antituberculeux pendant plus d'un mois, donc contaminés par un sujet lui-même porteur d'une souche résistante MDR [10].

La résistance « primaire » donne une indication sur l'ampleur de la transmission de la tuberculose résistante dans la communauté alors que la résistance «

secondaire » reflète la qualité de la gestion des cas de tuberculose sensible présents et passés [11].

Les cas sont classés dans les catégories suivantes en fonction de tests de sensibilité aux médicaments menés sur des isolements confirmés de *M. tuberculosis* [10] :

- Monorésistance : résistance à un seul antituberculeux de première intention.
- Polyrésistance : résistance à plus d'un antituberculeux de première intention autre que l'isoniazide et la rifampicine.
- Multirésistance (TB-MR) : résistance au moins à l'isoniazide et la rifampicine.
- Résistance à la rifampicine (TB-R) : résistance à la rifampicine, détectée au moyen de méthodes phénotypiques ou génotypiques, avec ou sans résistance aux autres antituberculeux. Cette notion inclut toutes les autres formes de résistance à la rifampicine (monorésistance, multirésistance, polyrésistance ou ultrarésistance).
- Ultrarésistante (TB-UR ou XDR) : Depuis le premier janvier 2021, la définition adoptée par l'OMS est : une tuberculose MDR avec résistance ajoutée aux fluoroquinolones, ainsi qu'au linézolide et/ou à la bédaquiline [12].

3.3. Situation épidémiologique de la multirésistance

A l'échelle mondiale, on estime à 9,9 millions le nombre de personnes atteintes par la tuberculose maladie en 2020 [2].

Sur le plan géographique, en 2020, la plupart des cas de tuberculose étaient enregistrés dans les régions de l'Asie du Sud-Est (43%), de l'Afrique (25%) et du Pacifique occidental (18%) avec des pourcentages plus faibles dans les régions OMS de la Méditerranée orientale (8,3%), des Amériques (3,0%) et de l'Europe (2,3%) [2].

Au total, 1,5 million de personnes sont mortes de la tuberculose en 2020 (dont 214 000 présentaient également une infection à VIH). À l'échelle mondiale, la

tuberculose est la 13^e cause de mortalité et la deuxième due à une maladie infectieuse. C'est une maladie que l'on peut éviter et soigner [2].

La tuberculose peut toucher tout le monde, quel que soit l'âge ou le sexe. La plus forte charge de tuberculose est enregistrée chez les hommes adultes à 56% dans le total des cas de tuberculose en 2020 ; les femmes adultes représentaient 33% et les enfants 11% [2].

La tuberculose pharmacorésistance demeure une menace pour la santé publique. En 2019 environ un demi-million de personnes dans le monde ont développés une tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR), et 78% d'entre elles une tuberculose multirésistante (TB-MR), dont 38% seulement ont été mis sous traitement [13].

Les 3 (trois) pays ayant la plus grande part de la charge mondiale sont l'Inde (27%), la Chine (14%) et la Fédération de Russie (8%). A l'échelle mondiale, 3,3% des nouveaux cas de tuberculose et 17,7% des cas déjà traités présentaient une TB-MR ou une TB-RR [13].

Le succès thérapeutique était de 57% pour les cas de TB-RR/MR [14].

3.4. Résistance aux antituberculeux

La résistance aux antibiotiques est la potentialité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques. Elle se développe via la sélection naturelle par une mutation aléatoire ou échange des gènes résistants (transfert horizontal) entre les bactéries [15].

En 1948 ; la résistance aux antituberculeux a été décrite initialement soit quelques années après la découverte de la streptomycine comme antituberculeux [1].

La résistance aux médicaments antituberculeux est due à une mutation chromosomique spontanée. La proportion de mutants résistants de type sauvage dans une population de *M. tuberculosis* sans notion de traitement antérieurement est habituellement très faible [14].

Le traitement par les médicaments antituberculeux exerce une pression sélective sur la population de *M. tuberculosis*, entraînant une diminution des bacilles sensibles, une multiplication des mutants pharmaco-résistants et l'émergence d'une pharmacorésistance : il s'agit d'une résistance acquise [14].

3.4.1. Résistance naturelle

Naturellement, les mycobactéries du complexe *tuberculosis* et les autres mycobactéries sont par contraste avec la plupart des autres bactéries d'intérêt médical, résistantes aux principales familles d'antibiotiques comme les p-lactamines, les macrolides, les cyclines, les sulfamides et les glycopeptides. Les mycobactéries atypiques présentent une résistance naturelle à la plupart des antibiotiques efficaces sur *M. tuberculosis* tels que l'isoniazide, le pyrazinamide, l'éthambutol et l'acide p-aminosalicylique (PAS) [15].

La faible perméabilité de leur paroi 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 bactérienne, très dense et très riche en lipides dont les acides mycoliques. Mais cette très faible imperméabilité ne peut expliquer à elle seule le haut niveau de résistance à certains antibiotiques (P-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 aminoglycosyl acétyltransférases a été décrite chez *M. tuberculosis* [15].

3.4.2. Résistance acquise

Ce type de résistance 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 [15].

3.4.3. Mécanisme de résistance de l'isoniazide

Cette molécule possède une puissante activité bactéricide contre *M. tuberculosis* en inhibant la synthèse de la paroi mycobactérienne, ce qui entraîne la mort cellulaire. Les mécanismes de résistance à l'INH sont particulièrement complexes car ils impliquent plusieurs gènes. Seulement deux sont à l'origine des principales résistances en clinique mais beaucoup mutations ont été mise en évidence. Les mutations ou les délétions partielles du gène *katC* impliqué dans la transformation de l'INH en produit actif et la mutation du gène *inhA*. Environ 80% des souches résistantes à l'INH portent des mutations ponctuelles ou des délétions partielles voire complètes du gène *katC* donnant un haut niveau de résistance à l'INH. De 8 à 15% des souches ont des mutations dans le promoteur du gène *inhA*, et de 0 à 5% des souches dans le gène *inhA* lui-même. Ces mutations se traduisent par un bas niveau de résistance. Mais moins de 5% des souches résistantes à l'INH ne possèdent pas de mutations dans *katC*, *inhA* ou son promoteur impliqué dans la synthèse des acides mycoliques [15].

3.4.4. Mécanisme de résistance de la rifampicine

Cette molécule se fixe à la sous-unité bêta de l'ARN polymérase empêchant l'initiation de la transcription tout en perturbant la synthèse des ARN messagers de la mycobactérie. Il peut y avoir une mutation ponctuelle dans la région *rpoB* codant pour la sous-unité bêta de l'ARN polymérase. Il en résulte une diminution de l'affinité de l'ARN polymérase pour la rifampicine [15].

3.4.5. Causes de la résistance

Problème fortement lié au comportement humain et peut être engendré par [14] :

- Une prescription thérapeutique inadaptée : Schéma thérapeutique incorrect à cause d'une mauvaise définition du cas, posologie insuffisante, durée de traitement mal définie, prescription d'un nombre insuffisant de médicaments antituberculeux, ou l'association avec des médicaments qui limitent l'action des antituberculeux.

- Une prise en charge inadéquate des patients : formation insuffisante du personnel de santé, ou une mauvaise observance du traitement.
- Une gestion insuffisante de l'approvisionnement et de la qualité des médicaments : utilisation de médicaments (ou leur combinaison) dont la qualité n'est pas contrôlée, approvisionnement irrégulier de certains médicaments, mauvaises conditions de stockage.
- La vulnérabilité de certains patients à développer une résistance aux antituberculeux : l'infection à VIH, les comorbidités (malabsorption ou la diarrhée, diabète, immunodépression congénitale ou acquise), certaines conditions de vie ou de travail (milieu pénitentiaire, professionnels de la santé, foyers de migrants...), contact proche ou étroit avec un patient atteint de la tuberculose MR.

La proportion élevée des patients atteints de tuberculose multirésistante est alarmante, le renforcement des installations de laboratoire pour surveiller les patients pré-XDR et XDR-TB est crucial, et les programmes de lutte contre la tuberculose doivent mettre l'accent sur l'utilisation efficace et rationnelle des médicaments de deuxième ligne pour les patients nouvellement diagnostiqués atteints de tuberculose multirésistante afin de prévenir l'émergence de souches pré-XDR/XDR-TB [16,17].

3.5. Molécules de deuxième ligne

3.5.1. Bédaquiline (Bdq)

C'est une diaryl-quinoléine qui a démontré des activités bactéricides et stérilisantes contre MT.

Elle présente une activité contre MT avec une CMI comprise entre 0,008 et 0,12 mg/l aussi bien pour les souches sensibles que pour les souches résistantes (souches multirésistantes, Pré-ultrarésistantes et ultrarésistantes). La bédaquiline a également une activité bactéricide sur les bacilles tuberculeux dormants (c'est-à-dire ceux qui ne sont pas en répllication), l'activité bactéricide intracellulaire de

Bdq dans les macrophages est supérieure à son activité extracellulaire, et les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont généralement obtenues 5 heures après la prise.

L'administration de la Bdq avec des aliments augmente sa biodisponibilité relative d'environ 2 fois comparée à administration à jeun, La majeure partie de la dose administrée est éliminée dans les fèces.

Dose : 400 mg/j x 1 5 jours puis 200 mg 3/7x 22 semaines.

3.5.2. Quinolones

La Lévofloxacine (Lfx) et la Moxifloxacine (Mfx) ont montré une activité in vitro sur le BK, elles doivent être prescrites en association avec d'autres antituberculeux et réservées aux cas de TB-MR.

La Mfx a les concentrations minimales inhibitrices (CMI) les plus basses sur le BK, Lfx à dose élevée est aussi efficace.

Pas de résistance croisée systématique : certaines souches résistantes à l'Ofloxacine restent sensibles à la Mfx ou Lfx en double dose.

Si on utilise la Mfx il faudra assurer un suivi très strict de l'ECC (J1, J7, J14, J30 et par la suite tous les mois) à cause du risque de l'allongement du QT secondaire à Mfx.

Il est également recommandé de ne pas dépasser la posologie de 10 mg/kg de Mfx chez les nourrissons de moins de 6 mois.

3.5.3. Linézolide (Lzd)

Une oxazolidinone ayant une forte activité bactéricide précoce permettant de protéger la bédaquiline et d'empêcher l'amplification des résistances.

Posologie : 600 mg/j (offre une bonne tolérance).

En raison de sa toxicité, le linézolide devrait de préférence être utilisé seulement pendant la phase intensive. Une utilisation prolongée pendant toute la durée du traitement doit rester exceptionnelle avec une surveillance rigoureuse de la

survenue de tout effet indésirable principalement une surveillance étroite hématologique et neurologique.

Eviter la prise de Lzd si : hypertension incontrôlée, phéochromocytome, tumeur carcinoïde, thyrotoxicose, dépression bipolaire, schizophrénie ou états confusionnels aigus.

3.5.4. Clofazimine (Cfz)

Ce médicament est stérilisant, son absorption est relativement lente après une prise orale unique sous forme de capsule. Le pic plasmatique de sa forme inchangée est atteint en 8 à 12 heures.

Sa biodisponibilité augmente de 60% en d'ingestion simultanée d'aliments et tend à augmenter le taux d'absorption. Quand la Cfz est administrée à jeun, le pic de concentration plasmatique diminue approximativement de 20%.

Son élimination est lente, chez le sujet sain, après administration unique de 200 mg avec une demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la Cfz est de 10,6 (\pm 4,0) jours contre 25 jours seulement pour des sujets malades après administration répétée de 50 et 100 mg/j.

Posologie : Pour les personnes âgées de 15 ans et plus : 100 mg/j tous les jours.
Pour les personnes âgées de moins de 15 ans : 2-5 mg/kg/j si le poids de l'enfant est >16 kg sans dépasser 100 mg/j, et 2-5 mg/kg un jour sur deux si le poids de l'enfant est <16 kg.

3.5.5. Cyclosérine (Cs)

C'est un antituberculeux dont l'activité stérilisante est moindre que la clofazimine.

L'administration concomitante de pyridoxine permet de prévenir et de traiter les effets neurologiques.

La posologie usuelle est de 15 à 20 mg/kg/j par voie orale sans dépasser 1 g par jour.

3.5.6. Pyrazinamide (Z)

Il possède une action bactéricide sur les bacilles tuberculeux intracellulaires.

L'espèce Mycobactérie « bovis » et les mycobactéries atypiques lui sont naturellement résistantes.

Résorption rapide et totale, au niveau gastro-intestinal, liaison aux protéines pratiquement nulle. Le pic sérique, obtenu vers la 2ème heure, avec une élimination presque exclusivement rénale, principalement sous forme d'acide pyrazinoïque, la demi-vie du (Z) est d'environ 9 heures.

3.6. Durée du traitement

En règle générale, la durée de traitement est de 9 à 11 mois avec une phase initiale pouvant aller de 4 à 6 mois [4–6 Bdq (5 m)-Mfx –Cfz -Z-Liz-Cy].

Des études cliniques ont permis de tester un traitement efficace sur une durée de 6 mois connu sous l'acronyme BPaLM (Bédaquiline, Prétomanide ; Linézolide et Moxifloxacin).

Méthodologie

4. Méthodologie

4.1. Cadre d'étude

Cette étude s'est déroulée dans le service de pneumo-phtisiologie du centre hospitalo-universitaire (CHU) du point G.

4.2. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude transversale et descriptive à collecte rétrospective, allant du 01 juillet 2021 au 31 décembre 2022.

4.3. Population d'étude

L'étude a porté sur les dossiers de tous les patients ayant été diagnostiqués avec une résistance à la rifampicine et prise en charge à l'unité de tuberculose résistante au service de PPH pendant notre période d'étude.

4.4. Echantillonnage

Il s'agissait d'un échantillonnage non probabiliste et à choix raisonné. A cet effet nous avons choisi uniquement les patients diagnostiqués avec une résistance à la rifampicine admis à l'unité de prise en charge de la tuberculose résistante.

➤ Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude :

- Patients de tout sexe et âgé d'au moins 10 ans ;
- Patients ayant une tuberculose résistante confirmée à la rifampicine ou confirmé TB-MR ;
- Patients ayant fait au moins 4 mois de traitement antituberculeux correspondant à la première phase du régime court tout oral ;
- Patients ayant effectué des contrôles bactériologiques pendant la première phase.

➤ Critères de non-inclusion

N'ont pas été inclus dans cette étude :

- Patient n'ayant aucune preuve microbiologique de résistance à la rifampicine ;
- Patient ayant fait moins de 4 mois de traitement ;
- Patient n'ayant pas fait de contrôle bactériologique

4.5. Les variables étudiées

Qualitatives : sexe, profession, niveau d'instruction, lieu de provenance, notion de contagion, antécédents, Xpert, signes fonctionnels, pâleur, ictère, syndrome, étendue des lésions, type de lésion, culture, types d'effets secondaires, évolution.

Quantitatives : Age, poids, température, taille, IMC, délai d'apparition des effets indésirables.

4.6. Collecte et analyse des données

Une fiche d'enquête individuelle préétablie a servi à recueillir les données des patients à partir de leur dossier d'hospitalisation.

Les données ont été saisies sur un fichier Excel. L'analyse a été effectuée avec SPSS version 26.0. La saisie et le traitement de texte ont été faits sur Word. Les tests statistiques descriptifs ont été réalisés.

4.7. Considérations éthiques

La confidentialité des données a été respectée avec attribution d'un numéro d'identifiant aux dossiers et une fiche d'enquête anonymisée. L'attribution de numéro d'identifiant a été faite selon l'ordre de diagnostic de TB-MR.

RÉSULTATS

5. Résultats

5.1. Fréquence

Au cours de notre étude, nous avons admis 286 cas de tuberculoses dont 95 cas en 2021 et 191 cas en 2022. Parmi ces admissions, nous avons trouvé 54 cas de TBMR soit une prévalence totale de 18,88%.

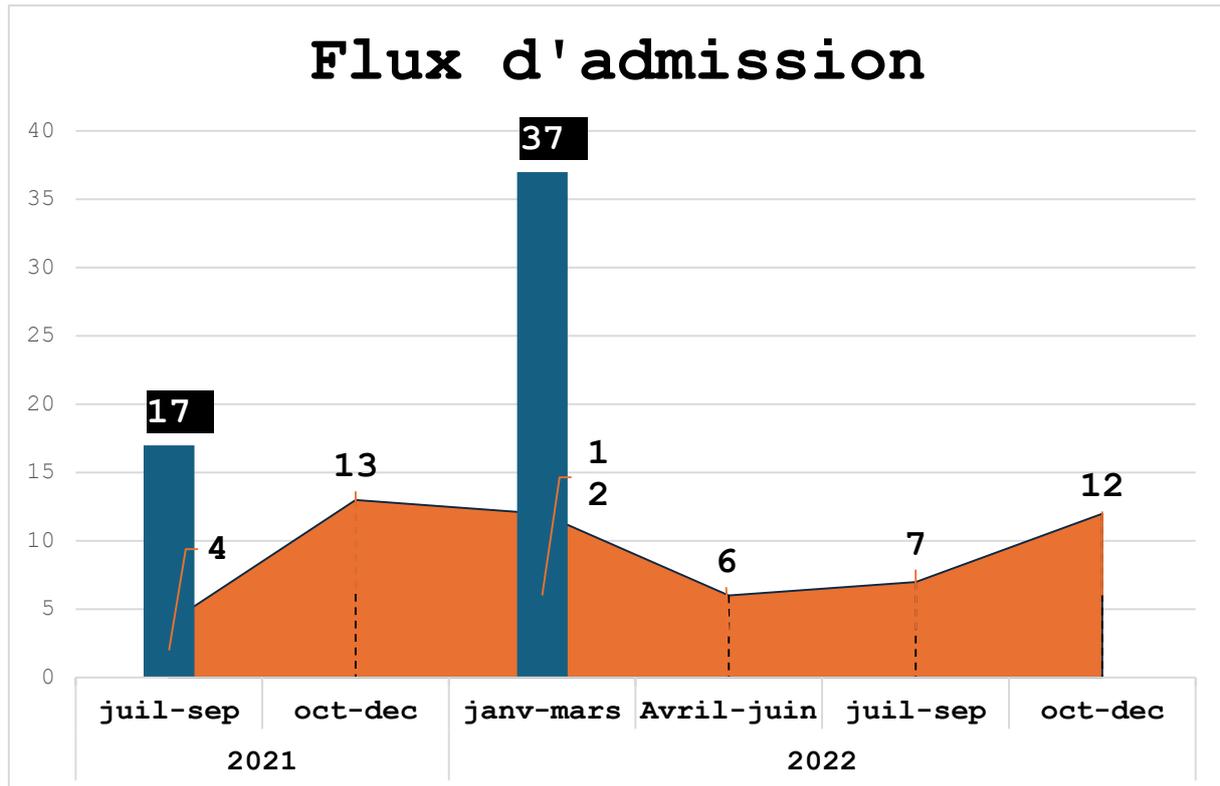


Figure 1 : Répartition des patients selon le flux d'admission.

Au cours de notre étude ; nous avons une augmentation du flux d'admission en octobre-décembre 2021 et octobre-décembre 2022 soit respectivement 13 et 12 patients.

5.2. Données sociodémographiques

Tableau I : répartition des patients selon la tranche d'âge.

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
10 - 25 ans	12	22,2
26 – 36 ans	21	38,9
37 – 47 ans	14	25,9
48 ans et plus	7	13,0
Total	54	100

La tranche d'âge de 26 – 36 était plus représentée avec 38,9% des cas. L'âge moyen est de 35 ans avec des extrêmes de 14 ans et 65 ans.

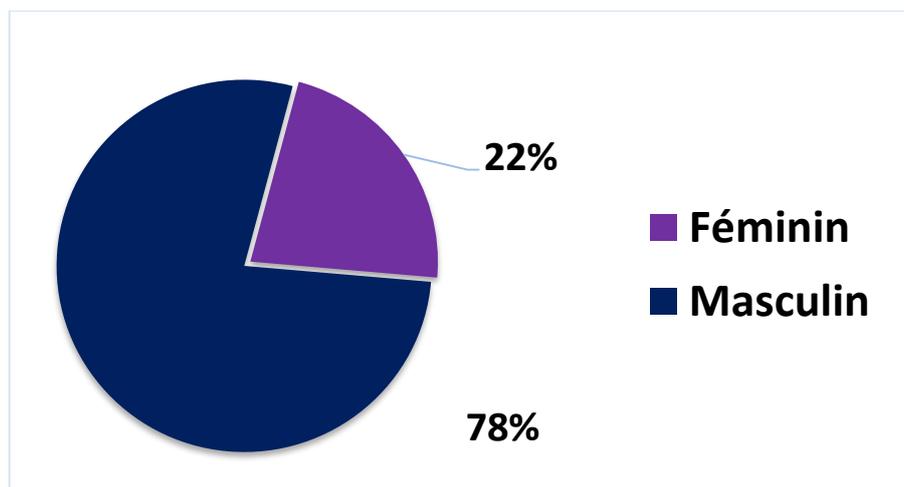


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe.

Le sexe masculin représentait 78% des cas avec un sex-ratio de 3,5.

Tableau II : répartition des patients selon la profession.

Profession	Effectif	Pourcentage (%)
Cultivateur	11	20,4
Ménagère	9	16,7
Ouvrier	9	16,7
Commerçant	8	14,8
Elève/étudiant	5	9,3
Sans emploi	4	7,4
Transporteurs	3	5,6
Agent sécurité	2	3,7
Artisan	2	3,7
Artiste	1	1,9
Total	54	100

Les cultivateurs représentaient 20,4 % dans notre étude.

Tableau III : répartition des patients selon la région de provenance.

Provenance	Effectif	Pourcentage (%)
Bamako	21	38,8
Koulikoro	15	27,7
Sikasso	9	16,7
Mopti	5	9,3
Ségou	2	3,7
Kayes	1	1,9
Tombouctou	1	1,9
Total	54	100

Les patients provenaient de Bamako dans 38,8% des cas.

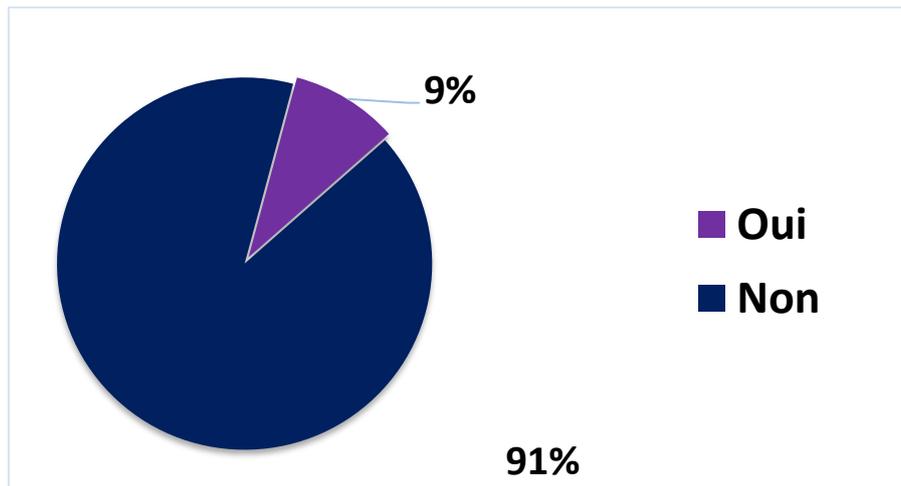


Figure 3 : Répartition des patients selon la notion de contagage tuberculeux.
Une notion de contagage a été retrouvée dans 9% des cas.

Tableau IV : répartition des patients selon la durée du traitement antituberculeux au moment de leur référence.

Sous traitement antituberculeux	Effectif	Pourcentage (%)
Non	29	53,7
Oui	25	46,3
2 mois	6	11,1
3 mois	4	7,4
4 mois	1	1,9
5 mois	12	22,2
6 mois	2	3,7
Total	54	100

Les patients sous traitement antituberculeux de première ligne représentaient 46,3% dans notre étude.

5.3. Données cliniques

Tableau V : Répartition des patients selon la fréquence des comorbidités.

Comorbidités	Fréquence	Pourcentage (%)
Tabagisme	17	31,5
Dénutrition	7	13,0
VIH	2	3,7
Sans comorbidités	27	50
Diabète	1	1,80

Le tabagisme était retrouvé dans 31,5% des cas.

Tableau VI : Répartition des patients selon les signes fonctionnels.

Signes fonctionnels	Fréquence	Pourcentage (%)
Toux	47	87,0
Expectoration	47	87,0
Douleur thoracique	13	24,1
Dyspnée	11	20,4
Hémoptysie	7	13,0

La toux était productive chez 87% des cas.

Tableau VII : répartition des patients selon les signes généraux.

Signes généraux	Fréquence	Pourcentage (%)
Altération de l'état général	44	81,5
Fièvre au long cours	44	81,5
Sueurs nocturnes	22	40,7

L'altération de l'état général était retrouvée dans 81,5% des cas.

5.4. Données paracliniques

Tableau VIII : Répartition des patients selon le siège des lésions à la radiographie du thorax.

Siège des lésions	Fréquence	Pourcentage (%)
Bilatérale	43	79,6
Droite	5	9,3
Gauche	4	7,4

Les lésions étaient bilatérales dans 79,6% et étendues chez 64,8% des cas.

Tableau IX : Répartition des patients selon le type de lésion à la radiographie du thorax.

Type de lésion	Fréquence	Pourcentage (%)
Nodules	3	5,6
Réticules	27	50,0
Excavations	42	77,8

Les excavations étaient présentes chez 77,8% des cas.

Tableau X : Répartition des patients selon les syndromes retrouvés à la radiographie.

Syndromes à la radiographie	Effectif	Pourcentage (%)
Alvéolaires	27	50,0
Cavitaire	11	20,3
Alvéolo-interstitielles	4	7,4
Alvéolo-cavitaire	3	5,6
Alvéolo-interstitiel et cavitaire	1	1,9
Syndrome inter et cavitaire	1	1,9
Syndrome interstitiel	1	1,9
Pas de syndrome	6	11,0
Total	54	100

Le syndrome alvéolaire était retrouvé dans la moitié des cas.

Bactériologie

Tableau XI : Répartition des patients selon la charge bacillaire à la microscopie à l'inclusion.

Charge bacillaire	Effectif	Pourcentage (%)
1 croix	7	13,0
2 croix	14	25,9
3 croix	27	50,0
Faiblement positif	6	11,1
Total	54	100

La charge bacillaire était à 3 croix dans 50% des cas à l'inclusion.

Tableau XII : Répartition des patients selon le type de résistance.

Type de résistance	Fréquence	Pourcentage (%)
TB-RR	54	100
TB-MR	20	37,1

Tous les patients avaient une résistance à la rifampicine. Parmi lesquels 20 étaient TB-MR soit 37,1% des cas.

5.5. Données thérapeutiques

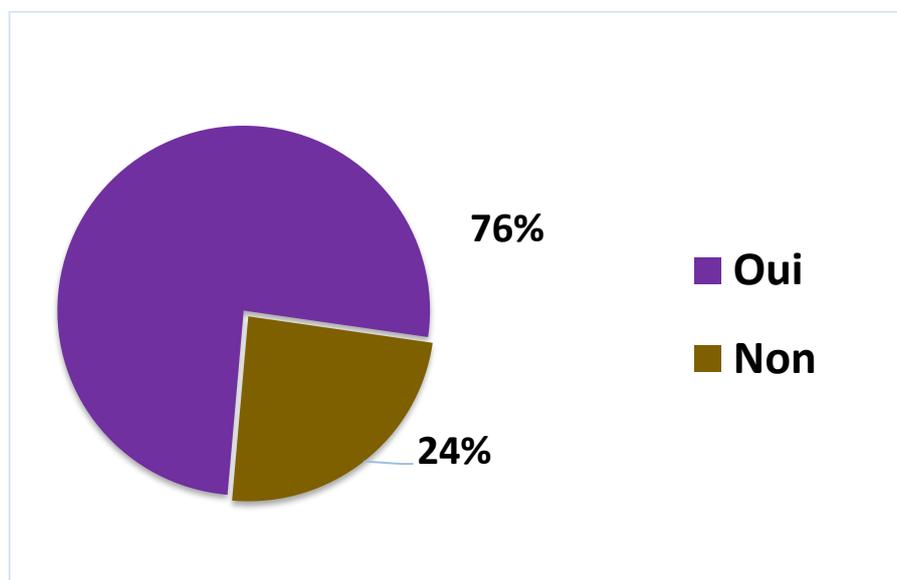


Figure 4 : Répartition des patients selon l'apparition d'effet secondaire. Les patients ont déclaré l'apparition d'effet secondaire dans 76% des cas.

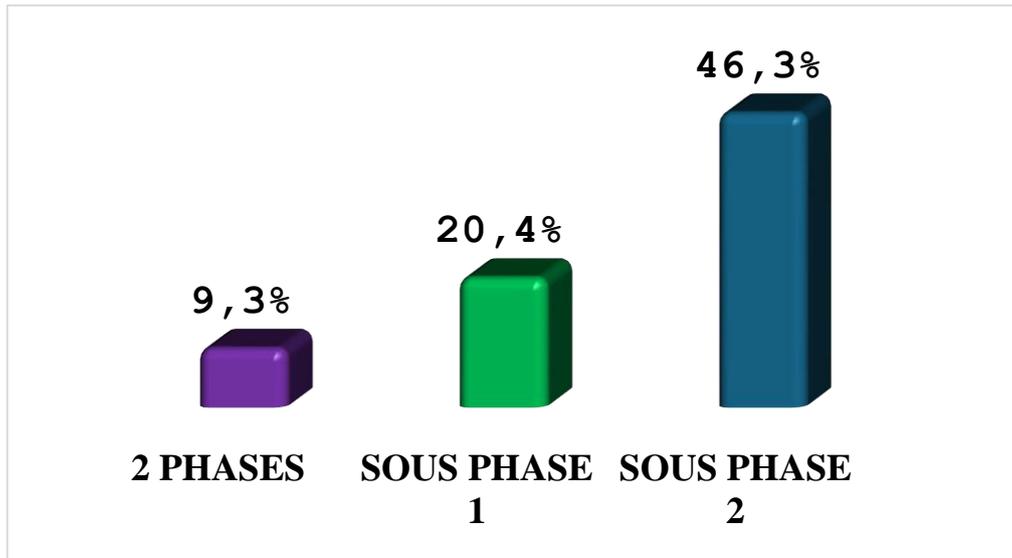


Figure 5 : Répartition des patients selon le délai d'apparition des effets secondaires au cours du traitement.

Les effets secondaires apparaissaient en sous phase 2 dans 46,3% des cas.

Tableau XIII : Répartition des patients selon les types d'effets secondaires au cours du traitement.

Types d'effets secondaires	Fréquence	Pourcentage (%)
Neuropathies périphériques	26	48,1
Vomissements	15	27,8
Nausées	15	27,8
Vertige	6	11,1
Arthralgies	6	11,1
Epigastralgie	5	9,3
Eruption	3	5,6
Démangeaisons	2	3,7
Anémie Sévère	2	3,7
Hyperuricémie	1	1,9
Diarrhée	1	1,9

Les neuropathies périphériques étaient présentes chez 48,1% des patients.

Contrôle des crachats (BAAR)

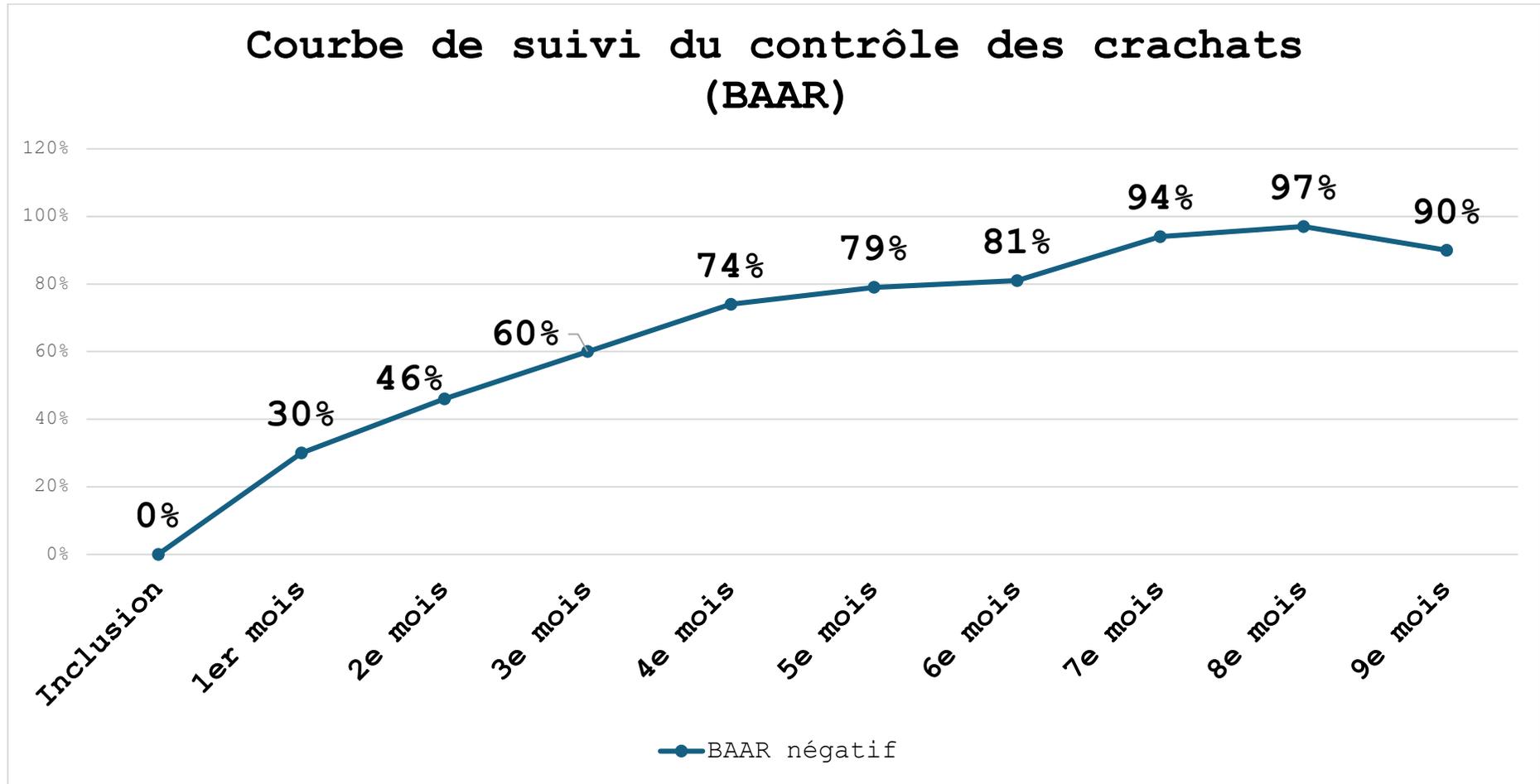


Figure 6 : Répartition des patients selon la négativité des crachat (BAAR) lors du traitement.

Le taux de négativité des crachats était de 74% des cas au 4^e mois de traitement.

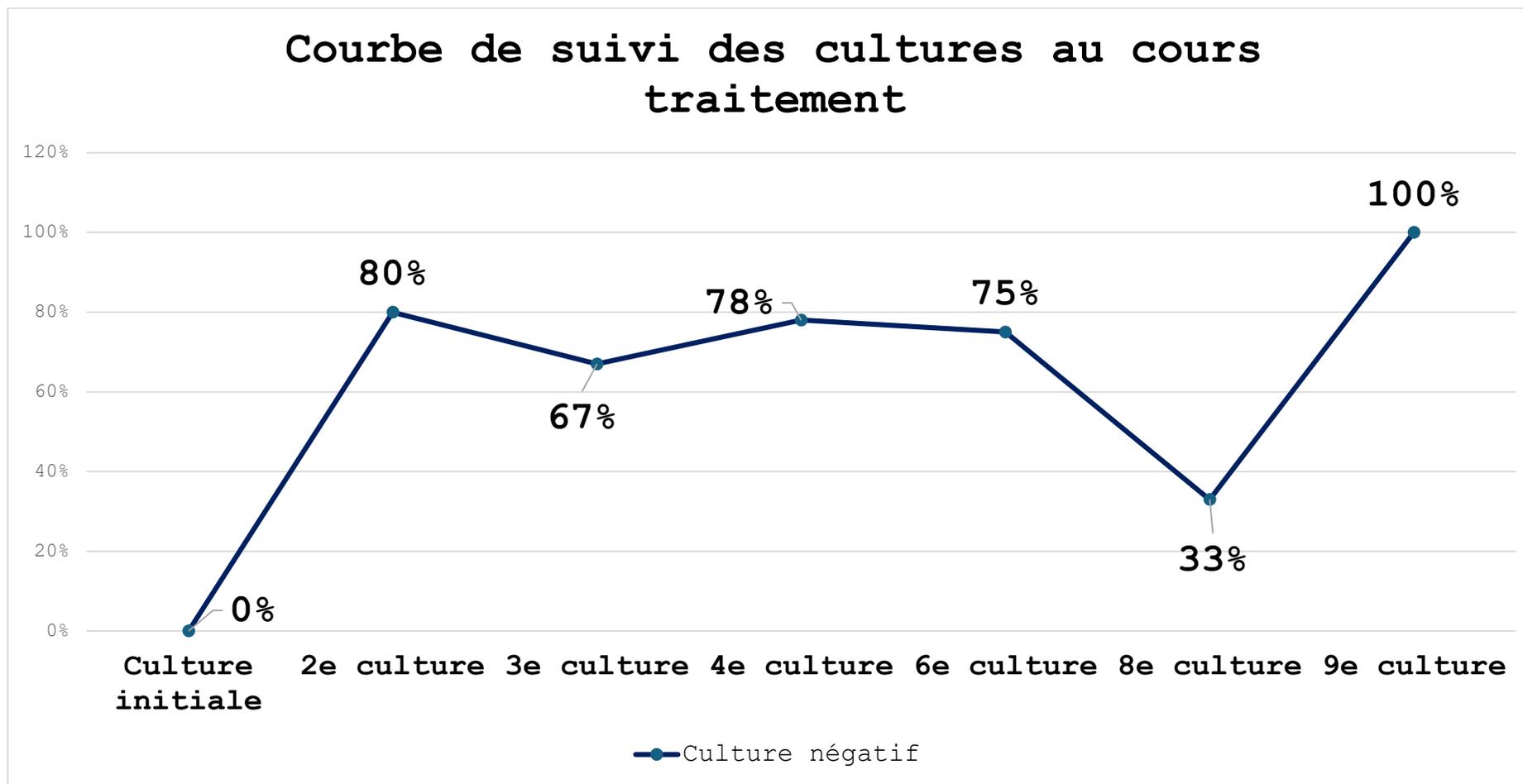


Figure 7 : Répartition selon la négativité des cultures au cours du traitement.

Lors de la 4^e culture, 78% de résultats étaient négatifs et le taux de négativité est de 100% à la 9^e culture.

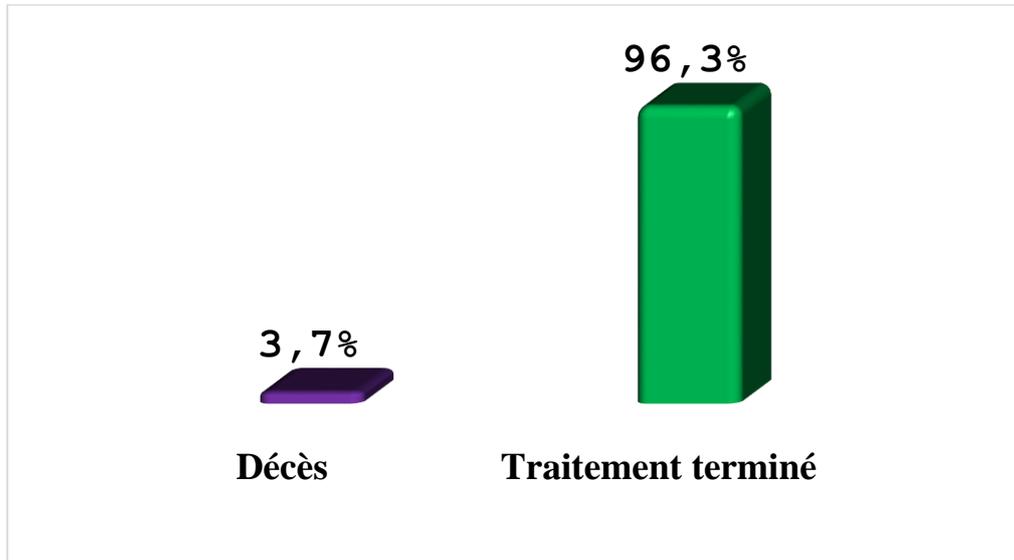


Figure 8 : Répartition des patients selon le devenir du patient
Les patients avaient terminé le traitement dans 96,3% des cas.

COMMENTAIRES
&
DISCUSSION

6. Commentaires et discussion

6.1. Les limites

- Le caractère rétrospectif de la collecte des données ;
- Insuffisance de suivi des patients hors hôpital ;
- Manque de certains paramètres dans les dossiers médicaux (IMC, crachat BAAR et culture de contrôle) ;
- Les biais de sélection et de rappel peuvent affecter les résultats.

6.2. Flux d'admission

Au cours de notre étude, nous avons admis 54 patients dont 17 en 2021 et 37 en 2022. Tous atteints de tuberculose multirésistant (TBMR) et répondant aux autres critères d'inclusion. La période 2021 s'étendait sur 6 mois (juillet – décembre) avec un pic au dernier trimestre Octobre-Décembre (13 cas). La période 2022 s'est étendue sur toute l'année avec deux (02) pic d'admission au premier trimestre Janvier-Mars (12 cas) et au dernier trimestre Octobre-Décembre (12 cas).

Les données semblent indiquer une certaine saisonnalité, avec des pics d'admissions observés au cours des derniers trimestres de chaque année. Cependant, la période d'étude plus courte en 2021 (6 mois) peut sous-estimer l'incidence réelle de la TBMR pour cette année.

Les pics d'admissions observés aux derniers trimestres pourraient être liés à des facteurs saisonniers, tels que des changements climatiques, ou des variations dans les activités humaines (période post-récolte).

6.3. Profil sociodémographique

La tuberculose touche des individus sur une large tranche d'âge, allant de l'adolescence à la soixantaine avec une moyenne de 35 ans dans notre étude.

La tranche d'âge de 26-36 ans représente la plus grande proportion de cas (38,9%). En effet elle correspond à la population plus active. Nous avons observé une prédominance masculine (78%) des cas avec un sexe-ratio de 3,5. Concernant la profession, les cultivateurs et les ménagères étaient les plus représentés avec respectivement 20,4% et de 16,7% des cas. La majorité des patients provenait de l'intérieur du pays (61,2%).

De résultats similaires ont été rapportés par Ouédraogo SM et al [18] au Burkina. Ils trouvaient un âge moyen de $25 \pm 4,5$ ans, 77,5% étaient de sexe masculin et 22,5% de sexe féminin soit un sex ratio de 3,4. La tranche d'âge de 30 à 39 était la plus représentée, et plus de trois quarts des patients avaient moins de 50 ans (80,4%). Par rapport à la situation socioprofessionnelle, les cultivateurs et les ménagères avaient respectivement des taux de 50,7% et de 18,3%.

Déjà en 2012, l'OMS rapportait environ 2,9 millions de cas de tuberculose concernaient des femmes dans le monde, représentant 6 % des cas signalés. Le ratio hommes-femmes variait entre 1,0 et 2,1 selon les régions, mais la tranche d'âge la plus touchée était celle des 15-64 ans, les plus productives économiquement [19].

La tuberculose affecte des personnes sur une large tranche d'âge, bien que les jeunes adultes soient souvent les plus touchés dans les zones de forte prévalence. Cela s'explique par des facteurs tels que la pauvreté, les conditions de logement surpeuplées et les co-infections avec le VIH.

6.4.Aspect clinique

6.4.1. Antécédents médicaux

Une notion de contagé a été retrouvée dans 9% des cas et essentiellement intrafamilial. Dans leur étude, Ouédraogo SM et al [18] ont retrouvé un contagé tuberculeux chez 18 patients (25,3%). Il est crucial d'identifier activement la

transmission tuberculeuse et de déterminer la source du cas infectieux afin de détecter précocement les contaminations par des souches potentiellement résistantes. Par conséquent, il est indispensable de recenser systématiquement tous les contacts des patients atteints de tuberculose multirésistante.

Le tabagisme était retrouvé dans 31,5% des cas. Selon Rodrigue HD et al [20] 37,14% des cas consommaient du tabac. Ceux-ci étaient plus susceptibles de développer la TBMR. Ce résultat est similaire à celui de Redwane à Casablanca [21]. Cependant, les études de Slim et al en Tunisie et Misombo et al à Kinshasa ont montré qu'il n'y avait pas une association significative entre la consommation de tabac et la survenue de la TBMR [22,23].

6.4.2. Symptômes

Les symptômes évocateurs de TB-MR sont semblables à ceux des patients atteints de tuberculose pharmacosensible.

Cependant, du fait qu'elle est diagnostiquée tardivement, la tuberculose multirésistante peut avoir une présentation clinique et radiologique plus sévère et une évolution plus lente.

Une grande majorité (87%) de nos patients présentent une toux productive. Ce résultat confirme la toux productive comme l'un des symptômes cardinaux de la tuberculose pulmonaire, y compris dans les formes résistantes.

Les patients ont présenté une dyspnée dans 20,4% des cas.

Plus l'atteinte pulmonaire est étendue et sévère, plus la dyspnée est susceptible d'être importante.

De plus 13% des cas étaient dénutries causant une moindre participation des muscles respiratoires accessoires. La dyspnée a un impact significatif sur la qualité de vie des patients atteints de TBMR.

L'hémoptysie était retrouvée chez 13% des patients dans notre étude. Elle est l'un des signes de gravité de la tuberculose.

Dans notre étude 81,5% des patients présentaient une altération de l'état générale avec une fièvre prolongée.

Les sueurs nocturnes étaient retrouvées chez 40,7% des cas.

Une altération importante de l'état général peut entraîner des conséquences significatives sur la qualité de vie des patients et sur leur capacité à adhérer au traitement.

Ainsi une prise en charge nutritionnelle et un soutien psychologique en plus du traitement antituberculeux sont importants pour améliorer la qualité de vie des patients

6.5. Données paracliniques

6.5.1. Radiologie

La radiographie thoracique est un examen essentiel pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire.

La présence d'excavations est un facteur pronostique défavorable.

Dans notre étude 79,6% des lésions étaient bilatérales, caractéristique de la tuberculose pulmonaire, en particulier dans les formes avancées.

Les lésions peuvent aboutir à une nécrose tissulaire avec formation de cavité.

Des excavations ont été observées à la radiographie du thorax chez 77,8% des patients. Ce type de lésions constitue un terrain favorable à la persistance du bacille et à la dissémination de la maladie.

Par ailleurs la destruction chronique du parenchyme pulmonaire s'accompagne fibrose tissulaire conséquence de la cicatrisation des lésions tuberculeuses comme illustré par la présence de réticule dans 50% des cas.

Le syndrome alvéolaire a été identifié chez 50% des patients.

Le syndrome cavitaire était présent chez 20,3% des cas.

Il est souvent associé à un risque accru d'hémoptysies et de dissémination de la maladie. Toutes ces lésions caractérisent une tuberculose pulmonaire avancée.

6.5.2. Bactériologie :

Une charge bacillaire élevée augmente le risque de transmission de la maladie à d'autres personnes. Dans 50% des cas, la charge bacillaire était élevée à 3 croix. Ceci reflète le taux d'excavation (77,8%) et l'étendue des lésions retrouvée à la radiographie ; mais aussi de l'altération de l'état général chez 81,5% des patients dans notre étude.

Tous les patients rapportaient une localisation essentiellement pulmonaire à microscopie positive. Ceci concorde avec l'étude de Ouédraogo SM et al [18].

L'ensemble des patients avait le Gène Xpert positif.

Parmi eux le Xpert/XDR était revenu positif dans 35,2% des cas.

6.6. Traitement

6.6.1. Effets secondaires

Les patients ont déclaré l'apparition d'effet secondaire dans 76% des cas ce qui légèrement inférieur à celui rapporté par Ouédraogo M et al [18].

Dans notre série ces effets secondaires apparaissaient en sous phase dans 2/3 des cas dont 20,6% et 46,3% en respectivement la sous-phase 1 et sous-phase 2.

Ces effets secondaires sont dominés par les neuropathies périphériques (48,1%), troubles digestifs (Vomissement, nausée, épigastralgie, diarrhée), vertige et arthralgie (11,1% chacun), cutanée (éruptions, démangeaisons).

Ouédraogo et al ont rapporté un délai moyen de survenue des effets secondaires de $18,7 \pm 19,5$ jours, pendant la phase intensive dont 80,3% des patients ont présenté des effets secondaires à type de troubles psychiatriques (47,9%), des symptômes atteintes des neurologiques (47,9%), vestibulocochléaire (42,3%), des troubles digestifs (35,2%), des arthralgies (26,8%), des lésions cutanées (9,8%) [18].

Selon ces observations, ce nouveau schéma thérapeutique présente moins d'effet secondaire notamment les intolérances majeurs (troubles psychiatrique, surdité,

hypoacousie, IRA). La différence de régime peut s'expliquer ce résultat. L'ancien régime de 21 mois a été utilisé dans l'étude de Ouédraogo et al.

Ces effets secondaires sont rapportés dans la littérature.

La neuropathie périphérique (paresthésie, myalgies, faiblesse et ataxie) est due essentiellement à la cyclosérine et traitée efficacement par la pyridoxine, les douleurs ostéo- articulaires résultent de l'accumulation d'acide urique due au Pyrazinamide (l'acide acétylsalicylique permet de soulager les symptômes alors que l'allopurinol est inefficace).

D'autre part ces effets secondaires peuvent être aggravés par le nombre important de comprimés avaler en prise unique et à jeun.

6.6.2. Suivi

L'efficacité du traitement est basée sur une évaluation clinique régulière et sur les résultats de laboratoire. Les bacilloscopies et les cultures des expectorations doivent être effectuées tous les mois avant la conversion des cultures et au moins tous les deux mois par la suite [11,21].

Au 4^e mois de traitement, nous avons obtenu 74% de négativité des crachats à la microscopie parmi les 72% de résultats disponibles. Ce taux est inférieur à notre hypothèse de 80% de négativité en 4 mois.

Ceci pourrait s'expliquer par le nombre de résultats manquants, de l'étendue des lésions avec la fréquence des excavations mais aussi du manque de réalisation de la FDA afin de vérifier la viabilité des bacilles dans les crachats positifs.

Dans leur étude, Ouédraogo et al [18] ont rapporté une bacilloscopie négative chez 73,2% des patients à la fin de la 1^{ere} phase (phase intensive). Toutefois ce taux inclus les patients perdus de vue ou décédés soit 14,1% des cas.

Cette valeur est sensiblement égale à celle de Ntagarukanwa au Rwanda qui a trouvé un taux de 75% [12].

Parmi les 17% de résultats disponibles de la 4^e culture, 78% étaient négatifs.
Le taux de négativité atteignait 100% des 11% de disponibilité à la 9^e culture.

6.6.3. Évolution

Les patients avaient terminé le traitement dans 96,3% des cas. Toutefois aucun patient n'a été déclaré guéri par absence de négativité d'au moins deux des 3 dernières cultures réalisées. Les difficultés de suivi et l'accès difficile aux examens complémentaires pourraient expliquer ce résultat.

7. Conclusion

La tuberculose multirésistante est une forme particulièrement sévère de tuberculose et constitue un problème majeur de santé publique au Mali en particulier et au monde en général.

La prise en charge reste difficile dans notre contexte car le diagnostic est le plus souvent tardif, une durée de traitement longue avec beaucoup d'effets secondaires.

Pour une meilleure observance ; il serait mieux d'adopter de nouveaux schémas thérapeutiques de courte durée contenant moins de molécules.

8. Recommandations

Au terme de notre étude portant sur l'évaluation du régime court tout oral dans la prise en charge de la tuberculose multirésistante au CHU de Point G, nous formulons les recommandations suivantes :

Au ministère de la santé et du développement social :

- Equiper tous les districts sanitaires des moyens de diagnostic et de suivi des cas de TB MR ;
- Adopter le schéma BPaLM (Bédaquiline, Prétomanide ; Linézolide et Moxifloxacine) ayant une durée de 6 mois ;
- Former des agents de santé à la prise en charge des cas de TB MDR.

Aux personnels de santé :

- Appliquer de façon rigoureuse le protocole de première ligne pour baisser le taux de résistance ;
- Respecter les indications du Xpert pour un diagnostic précoce ;
- Sensibiliser les patients pour une bonne adhésion au traitement.

Au service de Pneumophtisiologie :

- Informatiser l'archivage des dossiers
- Créer une chaîne de collecte des résultats de contrôle bactériologique

A la population :

- Accepter les mesures barrières pour rompre la chaîne de transmission ;
- Respecter de façon stricte les conseils médicaux et les schémas thérapeutiques.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

9. Références bibliographiques

1. Benfenatki N. La tuberculose multirésistante. *La Revue de Médecine Interne* 2009; 30: S268-72.
2. Organisation mondiale de la santé (OMS). Rapport sur la tuberculose dans le monde 2021 [Global tuberculosis report 2021]. Genève, 2022, 25p Disponible sur <https://iris.who.int/handle/10665/353790>.
3. World Health Organization (WHO) [En ligne]. Augmentation du nombre de cas de tuberculose et de décès dus à la maladie pendant la pandémie de COVID-19; 27 oct 2022 [cité le 12 déc 2024]. Disponible : <https://www.who.int/fr/news/item/27-10-2022-tuberculosis-deaths-and-disease-increase-during-the-covid-19-pandemic>.
4. Organisation mondiale de la santé (OMS). Aide-mémoire sur la tuberculose (mis à jour en janvier 2018). *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2018, n°4-5 : p39.
5. Toloba Y, Cissé AB, Soumaré D, Ouattara K, Kanouté T et al. Apport du GeneXpert dans le diagnostic de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine au Mali après 22 mois d'acquisition. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 2017, 34 : A216–7.
6. Tritar F, Daghfous H, Ben Saad S, Slim-Saidi L. Prise en charge de la tuberculose multirésistante. *Revue de Pneumologie Clinique*; 2015; 71 : 130-9.
7. Lafrenière M, Dam D, Strudwick L et al. Résistance aux antituberculeux au Canada 2018. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*; 2020; 46 (1) : 10-6.
8. Sidibé F. Problématique de la prise en charge des cas chroniques de tuberculose pulmonaire [Thèse] Méd. FMPOS Bamako, 2009, n°09M113 : 80.
9. Ministère de la santé et de l'hygiène publique Mali. Guide technique de la tuberculose à l'usage des personnels de santé. 4e ed :Programme National de lutte contre la Tuberculose (PNLT), 2014 : 144.
10. Piubello A, Aït-Khaled N, Caminero JA et al. Guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante. Paris : Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, 2018:13.

11. BAI NA S. Prise en charge de la tuberculose multirésistance au Maroc expérience de l'hôpital Moulay Youssef [Thèse]. Médecine Rabat ; 2014, n° 53 : 152.
12. Organisation Mondiale de la Santé. Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : Traitement. Traitement de la tuberculose pharmacorésistante. [Internet]. 2020. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340191/9789240016170-fre.pdf>.
13. Organisation mondiale de la santé (OMS). Rapport sur la tuberculose dans le monde 2020 [Global tuberculosis report 2020]. Genève, 2020 Disponible sur <https://iris.who.int/handle/10665/353790>.
14. Iraqi G, Daoudi D, Aqachmar Y. Guide de prise en charge de la tuberculose pharmacoresistante au Maroc. Maroc: 2019.
15. Briand M. Tuberculose multirésistante : stratégies thérapeutiques actuelles et place de la bédaquiline (Sirturo) [Thèse]. Médecine Rennes; 2016 : 148.
16. Shibabaw A, Gelaw B, Gebreyes W et al. The burden of pre-extensively and extensively drug-resistant tuberculosis among MDR- TB patients in the Amhara région, Ethiopia. PLoS ONE 2020;15: e0229040.
17. Dagne B, Desta K, Fekade R et al. The Epidemiology of first and second-line drug-resistance Mycobacterium tuberculosis complex common species: Evidence from selected TB treatment initiating centers in Ethiopia. PLoS ONE 2021; 16: e0245687.
18. Ouédraogo SM, Sondo KA, Ouédraogo AR et al. Etat des lieux sur la tolérance du traitement de la tuberculose multirésistante (Burkina Faso). Mali Médical 2016 ; XXXI ; 3 : 30-6.
19. All For Sciences Media [En ligne]. Tuberculose en Afrique : un état des lieux alarmant selon l'OMS ; 26 oct 2024 [cité le 12 déc 2024]. Disponible : <https://allforsciences.media/tuberculose-en-afrique-un-etat-des-lieux-alarmant-selon-loms/>. In.
20. Rodrigue HDW. Tuberculose pulmonaire multirésistante à Bangui. Health Res. Afr, 2024: 2 (8): 30-4.
21. Redwane S. Facteurs de risque de la tuberculose multi résistante, région de Casablanca-Settat Mémoire de fin d'étude d'épidémiologie en santé public.2016;42p.

22. Misombo-Kalabela A, Ngufack-Tsague G, Kalla GCM et al. Facteurs de risque de la tuberculose multirésistante dans la ville de Kinshasa en République Démocratique du Congo. Pan Afr Med J. 2016 ; 23 : 157.
23. Slim-Saidi L. Résultats de l'enquête nationale sur la résistance aux antituberculeux. Faculté de Pharmacie, Monastir. Tunisie 2013 : 44.

ANNEXES

10. Annexes

Fiche d'enquête :

A. Données administratives :

Nom : _____ Prénoms : _____

1. Date d'admission : _____

2. N° D'anonymat : TBMR001, TBMR002

Numéro dossier : _____

3. Age : _____ (ans)

a 10 à 25 ans b-26 à 35 ans c-36 à 45 ans

d-46 à 55 ans e-56 ans et plus

4. Sexe :

a- masculin b-féminin

5. Profession :

a-cultivateur b-ménagère c- cadre moyen

d- cadre supérieur e- élève f- manœuvre/Ouvrier

g- chauffeur h- vendeur I- autres

6. Niveau d'instruction :

a-Fondamental b-Secondaire c-Supérieur

e- Non Scolarisé f- Ecole coranique g- Université

7. Statut matrimonial :

a-marié b-célibataire c-veuf

d- veuve e-divorcé

8. Ethnie :

a-bambara b- peulh c-bozo

d-bobo e-dogon f-Soninké

g- Mianka Autres

Evaluation du régime court tout oral du traitement de la tuberculose
multirésistante au Mali

9. Résidence :

10. Lieu de provenance

a- CSRéf : b- CSCom c- Autres

11. Notion de séjour dans un centre d’incarcération :

a-Oui : b-Non :

12. Notion de contagé :

a- Oui : b-Non :

Si oui préciser

Le type de TB :

L’année :

Type de relation avec le contact :

13- Antécédents

a- Diabète b- Asthme c- VIH d- Tuberculose

Si tuberculose préciser le nombre de fois :

14. Mode de vie

a- Tabac b- Chicha c- Alcool

B. Examen clinique :

1. Signes fonctionnels :

a - Début de la maladie : brutal Progressif

b - Toux : Oui Non

c - Perte de poids Oui Non

d- Fièvre au long cours Oui Non

e-Diarrhée Oui Non

f- Dyspnée d’effort Oui Non

g- Douleur thoracique Oui Non

h- Expectoration Oui Non

i – Hémoptysie : Oui Non

Evaluation du régime court tout oral du traitement de la tuberculose
multirésistante au Mali

j- Sueurs vespero-nocturnes Oui Non

2. Signes physiques :

a- Poids : b- Température : c- Taille : e- IMC :

d- Pâleur : f- Ictère :

g- Syndrome bronchique : droite gauche

i- Syndrome de condensation : droite gauche

j- Syndrome d'épanchement gazeux : droite gauche

k- Syndrome d'épanchement liquidien : droite gauche

C. Examens paracliniques :

Imagerie :

1- Radiologie :

a- Etendue des lésions: Unilatéral bilatérale

b- Type de lésion - excavation :

d- infiltrats :

e- micronodulaire :

2- Bactériologiques :

a- Xpert :

1X 2X 3X

b- XMDR :

1X 2X 3X

c- Culture : Positive Négative

3- Bilan pré thérapeutique :

a- Transa b- Créat : c- SRV :

d- Taux d HB e- Glycémie à jeun : f- TSHus :

g- ECG : Qt

Diagnostic final

Evaluation du régime court tout oral du traitement de la tuberculose
multirésistante au Mali

Schéma thérapeutique

D- Surveillance :

a-Mois 0 : : / ____ / FDA Poids 0 : / ____ / Culture :

b-Mois 1 : Poids 1 : : / ____ /

c-Mois 2 : Poids 2 : : / ____ / Culture :

d-Mois 4 : Poids 4 : : / ____ / Culture :

e-Mois 6 : Poids 6 : : / ____ / Culture :

f- Mois 8 : Poids 8 : : / ____ / Culture :

e-Mois 11 : Poids 11 : : / ____ /

E- Evolution sous traitement :

a-Favorable

Effets secondaires :

b- Délai d'apparition des effets indésirables:

a- < À 7 jours b- 1 semaine c- 2 semaines

d- 1 mois e- Plus d'un mois

d- Types d'effets secondaires

1ere sous phase de bédaquiline :

2eme sous phase de bédaquiline :

F- Résultat final du traitement :

a- Traitement terminé : b- Echech thérapeutique :

c- Décès : d- Abandon :

e- Perdu de vue : f- Guérie :

Fiche signalétique :

Nom : TRAORE

Prénom : Seydou Nagolo

Titre de la mémoire : Evaluation du régime court tout oral du traitement de la tuberculose multirésistante au Mali.

Année de soutenance : 2024.

Ville de soutenance : Bamako.

Pays d'origine : Mali.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMOS.

Résumé

Introduction

La TB-MR est une maladie causée par une souche de *Mycobacterium tuberculosis* résistante au moins aux deux antituberculeux majeurs de première ligne.

En raison de l'adoption d'un nouveau protocole tout oral en juillet 2021 non évalué ; nous nous proposons d'évaluer le régime court tout oral.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude transversale et descriptive à collecte rétrospective sur les dossiers de tous les patients diagnostiqués tuberculeux avec une résistance à la rifampicine et prise en charge à l'unité de tuberculose résistante au service de PPH allant du 01 juillet 2021 au 30 décembre 2022.

Résultats

La tranche d'âge de 26 – 36 représentait 38,9% des cas. L'âge moyen était de 35 ans avec des extrêmes de 14 ans et 65 ans. Le sexe masculin était de 78% des cas. Les lésions étaient bilatérales dans 79,6% à la radiographie pulmonaire. La charge bacillaire était à 3 croix dans 50% des cas. Les neuropathies périphériques étaient présentes chez 48,1% des patients. Le taux de négativité des crachats était de 74% des cas au 4e mois. A la 4e culture, 78% étaient négatifs. Le taux de négativité

était de 100% à la 9^e culture. Les patients avaient terminé le traitement dans 96,3% des cas.

Conclusion

La TB-MR est une forme sévère de tuberculose et constitue un problème majeur de santé publique au Mali en particulier dont la prise en charge reste difficile dans notre contexte.

L'adoption de nouveaux schémas thérapeutiques de courte durée contenant moins de molécules permettra une bonne observance.

Mots clés : TBMR ; Xpert ; traitement terminé, BAAR, culture.