

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE-UN BUT-UNE FOI



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO



FACULTE DE PHARMACIE (FAPH)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020

N° / _____ /

THESE

**Etudes des événements indésirables des
antituberculeux dans le District sanitaire de
Kati**

Présentée et soutenue publiquement le/...../.....devant la Faculté de Pharmacie pour

L'obtention du grade de
DOCTEUR EN PHARMACIE
(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Mr. Koniba TRAORE

JURY

Président du jury : **Professeur Elimane MARIKO**

Directeur de thèse : **Professeur Ababacar I. MAIGA**

Codirecteur de thèse : **Docteur Sanou Khô COULIBALY**

Membres : **Docteur Patomo Dominique ARAMA**
Docteur Ismaël SIMAGA

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2019-2020

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE / Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH / Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des finances

LES PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
2	Mahamadou	CISSE	Biologie
3	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
4	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
5	Boukassoum	HADARA	Législation
6	Ousmane	DOUMBIA	Chimie Thérapeutique
7	Gaoussou	KANOUTE	Chimie Analytique
8	Alou A.	KEÏTA	Galénique
9	Mamadou	KONE	Physiologie
10	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
11	Bréhima	KOUMARE	Bactériologie et Virologie
12	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
13	Elimane	MARIKO	Pharmacologie

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
5	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
4	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

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
3	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
4	Kassoum	KAYENTAO	Santé Publique-Biostatistique
5	Issaka	SAGARA	Biostatistique
6	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Biostatistique
7	Bourèma	KOURIBA	Immunologie chef de DER
8	Ousmane	TOURE	Santé Publique/Santé Environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE 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	Biologie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biologie clinique
6	Antoine	DARA	Biologie moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie-Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie clinique
11	Seydina S.A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOITA	Biochimie clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-Virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé Publique
16	Almoustapha Issiaka	MAIGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnes	GUINDO	Immunologie

5	Falaye	KEITA	Santé Publique/Santé Environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE 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	Mahamane	H Aidara	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAIGA	Galénique
8	Moussa	SANO GO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie
10	Adama	DENOU	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
4	Assitan	KALOGA	Législation
5	Ahmed	MAÏGA	Législation
6	Aichata Ben Adam	MARIKO	Galénique
7	Aboubacar	SANGHO	Législation
8	Bourama	TRAORE	Législation
9	Karim	TRAORE	Sciences Pharmaceutiques
10	Sylvestre	TRAORE	Gestion Pharmaceutique

12	Aminata Tièba	TRAORE	Pharmacie Hospitalière
13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie Hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie

2. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE 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

4. ASSISTANTS/ATTACHE 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	DIARRA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
8	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie Analytique
9	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
10	Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie Appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOM	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie Végétale

2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHE 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	Abdourahamane	COULIBALY	Anthropologie Médicale
4	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
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	MAIGA	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	Mathématique
18	Abdel Kader	TRAORE	Pathologies Médicales
19	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
20	Boubacar	ZIBEIROU	Physique

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A mon père,

A ma mère grâce à qui j'ai vu la lumière du jour et dont les soutiens moral et matériel ne m'ont jamais fait défaut.

Remerciements

Je remercie sincèrement tout le corps professoral de la faculté de pharmacie et tout particulièrement les illustres membres de mon jury. Je remercie aussi mes frères, mes cousins et cousines ainsi que mes tantes pour leur soutien moral et matériel. Je ne saurais omettre sur cette liste le professeur Elimane Mariko et tous ceux qui, de près ou de loin n'ont épargné ni leurs efforts ni leurs moyens matériels ; moral et financier pour me permettre de réaliser ce travail.

Une œuvre humaine n'est jamais parfaite. Aussi, il me sera difficile de nommer ici tous ceux qui m'ont apporté leur aide et soutien. Que chacun trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

Mes remerciements vont à l'endroit de :

Allah le tout puissant et le plus miséricordieux pour m'avoir permis d'arriver jusqu'à ce niveau, pour m'avoir aidé à surmonter les épreuves dans la santé et dans la maladie et pour m'avoir servi de lumière de boussole pour que je puisse atteindre le sommet, puissent sa puissance et sa miséricorde ainsi que sa sécurité m'accompagner tout au long de ma vie amen, Prophète Mohamed (paix et salut sur lui) pour sa prophétie qui m'a permis d'être dans le droit chemin et qui a été le mobile de mon courage, de mon sens du travail bien fait, de ma motivation et de mon sérieux pour l'accomplissement de ce travail,

Mon père Mamoutou Traoré, je suis très fier d'être ton fils comme disent les gens tu es ma source d'inspiration et ton éducation m'a beaucoup servi car tu m'as toujours dit que seul le travail paye et malgré les difficultés tu m'as toujours aidé financièrement, moralement et matériellement ; les mots me manquent pour te remercier,

Ma mère Haoua Guindo, tu as été d'une aide extraordinaire et sans limite ainsi qu'une mère exceptionnelle pour moi, je te remercie et sois en sûre que je ne t'oublierai jamais et je prie Dieu pour qu'il vous donne à toi et à mon père longue vie pour que vous puissiez profiter de mon bonheur et de mon succès dans la joie, dans la santé, dans l'entente et dans la paix amen, vraiment merci,

Mon Frère Mamadou Traoré, merci pour le respect et la fraternité qui nous unit, pour votre amour et pour votre aide qui me donnent goût à la vie et qui donnent la force de me battre pour être quelqu'un un jour et je prie Dieu pour qu'il n'y ait pas de changement à cela,

Tout le personnel de la pharmacie Bazi Gourma de Kati, Dr Nouhoum Diallo, Dr Sekou Traoré, Boubacar Diallo, Mata Dia, Niaré, Djourou, Tanti Mimi, Amadou Togo, et Harouna Konaté je vous remercie pour les soutiens moral, financier et matériel ainsi que pour les conseils et votre sens du travail bien fait,

Mes camarades de classe Souleymane Sidibé, Koudedia Camara, Boubacar Coulibaly, Boubacar Macalou, je vous remercie pour l'aide que vous m'avez apportée durant ce travail,

Tous mes amis, je vous remercie pour votre aide et votre soutien,

Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour l'accomplissement de ce travail, plus précisément mon camarade Dr Modi Sissoko je vous remercie très sincèrement et du fond du cœur.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury

Pr Elimane MARIKO

- ↪ **Professeur honoraire de pharmacologie à la FMOS et FAPH**
- ↪ **Ancien Chef DER des sciences du médicament**
- ↪ **Colonel-Major des forces armées, de la défense et des Anciens Combattants**
- ↪ **Ancien coordinateur de la cellule sectorielle VIH/SIDA au Ministère de la défense et des Anciens combattants**
- ↪ **Président de l'association des ressortissants de la commune de DOMBA**

Cher maître

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider et de diriger ce jury.

Votre spontanéité, votre courtoisie, votre simplicité et votre amour du travail bien fait nous ont énormément marqué et ces qualités ne confirment que le respect et l'estime que nous avons à votre égard. Il nous sera difficile de trouver les mots pour vous exprimer notre reconnaissance et notre gratitude.

Veillez trouver ici cher maître, l'expression de notre profond respect et de nos remerciements les plus sincères.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Ababacar I MAIGA

- ↪ **Professeur titulaire de Toxicologie ;**
- ↪ **Ancien vice-Doyen de la Faculté de Pharmacie ;**
- ↪ **Ancien Directeur Adjoint de la direction de la pharmacie et du médicament (DPM) ;**
- ↪ **Directeur adjoint de l'INSP.**

Cher maître,

Nous nous réjouissons de vous avoir comme maître et directeur de ce travail malgré vos multiples occupations.

Votre dévouement pour l'amélioration de la qualité du travail bien fait, votre engagement dans la recherche scientifique, vos qualités humaines et pédagogiques ne nous ont pas échappés.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Docteur Sanou Khô COULIBALY

- ↪ **Médecin, spécialiste en toxicologie ;**
- ↪ **Maitre-assistant ;**
- ↪ **Membre de la société Africaine de vénimologie ;**
- ↪ **Chargé de cours à la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie.**

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de codiriger ce travail.

Nous reconnaissons en vous, les qualités d'enseignant juste et rigoureux.

Votre rigueur dans la démarche scientifique, votre esprit d'ouverture et votre amour du travail bien fait font de vous un exemple à envier et à suivre.

Recevez par ce travail, le témoignage de notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY

Dr Patomo Dominique ARAMA

- ↪ **Docteur en pharmacie ;**
- ↪ **PhD en chimie médicinale ;**
- ↪ **Maître assistant en chimie thérapeutique à la faculté de pharmacie ;**
- ↪ **En service à la direction de la pharmacie et du médicament division réglementation et suivi de l'exercice de la profession pharmaceutique.**

Cher maître,

Nous nous réjouissons de vous avoir comme membre du jury malgré vos multiples occupations, votre dévouement pour l'amélioration de la qualité du travail bien fait, et votre engagement dans la recherche scientifique, nous ont particulièrement impressionné.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY

Dr Ismaïla SIMAGA

- ↪ **Docteur en Médecine Dentaire à L'université Cheick Anta DIOP de DAKAR (République du Sénégal) et l'institut d'odontostomatologie de Madagascar**
- ↪ **Membre du Pool d'experts Nationaux pour la révision du guide de monitoring/Micro planification 2011**
- ↪ **Médecin Chef du centre de santé de référence de Kati**
- ↪ **Ex-Médecin Chef du District Sanitaire de Kita**

Cher Maître,

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

Votre simplicité, votre modestie et votre rigueur dans le travail font de vous un homme respecté et admirable.

Veillez accepter cher Maître, nos sentiments d'estime et de profond respect.

ABREVIATIONS

BAAR	: Bacille acido-alcoolique résistant
BCG	: Bacille de Calmette et de Guérin
BK	: Bacille de Koch
DOTS	: Directly Observed Therapy Strategy ou Stratégie de Traitement sous Surveillance Directe recommandée par l’OMS (de courte durée généralement)
IDR	: Intradermo-réaction
ITL	: Infection tuberculeuse latente
PNLT	: Programme national de lutte contre la tuberculose
OMS	: Organisation mondiale de la santé
RIF	: Rifamycine
SIDA	: Syndrome d’immunodéficience acquise
TB	: Tuberculose
TPM+	: Tuberculose pulmonaire à microscopie positive
TB-MR	: Tuberculose multirésistante
UV	: Ultra-violet
VIH	: Virus de l’immunodéficience humaine

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Listes des figures

Figure 1 : Radiographie Pulmonaire d'un patient tuberculeux, image de pleurésie gauche....	28
Figure 2 : Nodules fins de la taille d'un grain de mil réalisant un aspect typique de miliaire tuberculeuse.....	29
Figure 3 : Épanchements pleuraux petits	30
Figure 4 : Carte de la Commune rurale de Dialakorodji	56
Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe	62
Figure 6 : Répartition des patients selon le statut matrimonial	64
Figure 7 : Répartition des patients selon la profession.....	65
Figure 8 : Répartition des patients selon qu'ils soient fumeur ou non.....	65
Figure 9 : Répartition des patients selon la prise correcte des médicaments délivrés par le programme national de lutte contre la tuberculose PNLT	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Variations de la tuberculose pulmonaire (TP) en fonction du stade de l'infection par le VIH.....	35
Tableau II : Notation des résultats de la bacilloscopie	38
Tableau III : Résultats de l'IDR	39
Tableau IV : Présentation du Pyrazinamide (code = Z)	41
Tableau V : L'isoniazide (code = H)	42
Tableau VI : Présentation de la Rifampicine (code = R).....	43
Tableau VII : Présentation de la Streptomycine (code = S)	44
Tableau VIII : Présentation de l'Ethambutol (code = E)	45
Tableau IX : Schémas thérapeutiques possibles pour chaque Catégorie [1]	46
Tableau X : Régimes thérapeutiques utilisés au Mali à partir de 2009 [6].....	47
Tableau XI : Effets secondaires des antituberculeux.....	48
Tableau XII : Prise en charge des effets secondaires des antituberculeux en fonction du symptôme [8].....	49
Tableau XIII : Suivi au moyen de l'examen des frottis d'expectoration pour les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif	50
Tableau XIV : Répartition selon l'âge des patients	62
Tableau XV : Répartition des patients selon ethnie	63
Tableau XVI : Répartition des patients en fonction de la provenance.....	63
Tableau XVII : Répartition des patients selon le niveau de scolarisation	64
Tableau XVIII : Répartition des patients selon la forme de la TB	66
Tableau XIX : Répartition des patients selon autres pathologies	66
Tableau XX : Répartition des patients selon les événements indésirables, selon leur traitement.....	67
Tableau XXI : Répartition des patients en fonction des types d'évènement indésirables	68
Tableau XXII : Répartition des patients selon le type évènement indésirable majeurs	68
Tableau XXIII : Répartition des patients selon le type évènement indésirable mineur	69
Tableau XXIV : Répartition des patients selon la co-infection et le sexe	69
Tableau XXV : Répartition des patients selon les événements indésirables et le sexe.....	70

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	15
I. OBJECTIFS	18
1. Objectif général	18
2. Objectifs spécifiques	18
II. GENERALITES.....	19
1. Définition	19
2. Epidémiologie	19
3. La pharmacovigilance	52
3.1. Terminologie ou définition de concepts.....	52
3.2. Pharmacovigilance	53
4. Répartition géographique	20
5. Agents pathogènes.....	21
6. Transmission	22
7. Physiopathologie	22
8. La tuberculose multi résistante et comment le combattre ?	23
9. Etude clinique.....	24
10. Diagnostic de la tuberculose.....	35
11. Définitions opératoires	36
III. METHODOLOGIE	56
1. Cadre d'étude	56
2. Population et type d'étude	60
3. Critères d'étude	60
4. Echantillonnage.....	61
6. Traitements et analyses des données.....	61
7. Considérations Ethiques	61
IV. RESULTATS ET INTERPRETATION	62
V. DISCUSSION.....	71
1. Approche méthodologique	71
2. Difficultés et limites de l'étude :	71
3. Données sociodémographiques	71
4. Les effets indésirables :	72

VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	73
Conclusion	73
Recommandations	74
VII. REFERENCES.....	75
ANNEXES.....	78
Fiche d'Enquête.....	78
Fiche de suivi des patients	79

INTRODUCTION

La tuberculose humaine est une infection bactérienne chronique contagieuse due essentiellement à *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch (BK). Plusieurs autres agents pathogènes peuvent être responsables de cette maladie : *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium avium*. Ces quatre espèces de bacilles sont des Mycobactéries tuberculeuses et constituent le complexe tuberculose.

Les mycobactéries non tuberculeuses ou mycobactéries atypiques sont souvent non pathogènes, mais peuvent parfois donner des manifestations cliniques (pulmonaires, osseuses ganglionnaires ou cutanées) similaires à celles de la tuberculose. Ces mycobactéries opportunistes sont responsables d'affections surtout, dans les pays de faible prévalence tuberculeuse et chez les malades immunodéprimés. C'est une maladie à déclaration obligatoire, tout comme l'information du patient.

Cette maladie présente des manifestations très diverses et une ubiquité remarquable. Elle est devenue rare dans les pays riches mais reste un problème majeur de santé publique dans les pays à revenu faible et moyen [1].

On estime qu'entre les années 2000 – 2010, 9 millions de nouveaux cas de tuberculose sont apparus chaque année. Environ 1,5 million de personnes meurent de cette maladie par an. Chez les adultes, la tuberculose est la cause de décès par la maladie infectieuse (après le sida) avec 95% des décès survenant dans les pays à faible revenu. Dans ces pays, la tuberculose est un problème majeur chez les enfants et plus de 100 000 d'entre eux en meurent chaque année. La prévalence et l'incidence de la tuberculose dans la population mondiale ont diminué entre 2002 et 2006 [1-2].

Le traitement de cette pathologie reste une contrainte pour les patients et une lourde charge pour le système de santé. La durée du traitement varie de six mois (forme simple) à deux ans (formes multi résistantes) selon le degré de gravité. Parfois les médicaments sont mal tolérés par les patients, conduisant à l'inobservance.

Dans la plupart des régions du monde, le diagnostic repose encore essentiellement sur la microscopie directe inapte à détecter un grand nombre de patients. Le vaccin par le BCG, développé il y a près d'un siècle, ne confère qu'une protection partielle [2].

L'enjeu actuel de la prise en charge thérapeutique de la tuberculose est de lutter contre la menace de dissémination de souches de bacilles résistants aux antibiotiques car la mortalité est élevée (supérieure à 20%) chez les sujets infectés par des bacilles multi résistants.

Ce traitement a nécessité une bonne observance du patient et une surveillance biologique rapprochée [1].

La co-infection tuberculose/VIH est devenue un grave problème de santé publique car malgré la découverte des médicaments antituberculeux et la généralisation de leur accès ont entraîné une nette réduction de la tuberculose dans le monde surtout dans les pays développés [3]. Cependant cette tendance s'est vite renversée à partir de 1981 avec une augmentation de plus en plus importante du nombre de cas de tuberculose. Cette recrudescence de la maladie est directement en rapport avec la progression spectaculaire de la pandémie du VIH/sida.

En effet le risque de développer une infection tuberculose est accru d'un facteur 7 chez les patients vivants avec le VIH. Un tiers des patients infectés par le VIH dans le monde est co-infecté par le bacille de Koch (BK) selon l'OMS. La co-infection tuberculose/VIH pose un double problème. D'une part la tuberculose accélère l'infection à VIH vers les Sidas avérés et d'autre part les individus infectés ont un risque accru d'avoir une tuberculose maladie. D'où l'appellation de "Duo diabolique" donnée à cette association. Selon l'OMS toujours il y'a 1,1 million de personnes Co-infectés TB/VIH. On estime que les sujets infectés par le VIH représentent entre 11% et 13% de l'ensemble des nouveaux cas de tuberculose dont 80% en Afrique.

Par ailleurs l'infection à VIH a fortement modifié la présentation clinique de la tuberculose. Ainsi on assiste à une augmentation de la fréquence des formes extra-pulmonaires, des formes bacilloscopie négative et des formes résistantes qui rendent difficile le diagnostic et la prise en charge de cette maladie [3].

La tuberculose multirésistante est une infection par une souche de *Mycobacterium tuberculosis* résistante au moins à l'isoniazide et à la rifampicine, les deux antituberculeux majeurs des traitements de référence. Elle est la conséquence de la mauvaise prise en charge des tuberculoses sensibles. Ainsi, elle est devenue un problème de santé publique dans nombre de pays dont le système de santé est désorganisé. Afin d'éviter la sélection de nouvelles résistances et la propagation de ces souches multirésistantes, il faut savoir évoquer ce diagnostic précocement devant un patient en rechute séropositif pour le VIH ou en provenance d'une région à forte prévalence de multirésistance. Le diagnostic peut ensuite être confirmé par la réalisation des tests de sensibilité ou par l'utilisation de méthodes sur la biologie moléculaire. La démarche thérapeutique devient alors tout à fait différente et fait appel à des antituberculeux de seconde ligne qui seront choisis au cas par cas et administrés au moins pendant 18 mois. Les spécialistes des maladies infectieuses de l'OMS estiment que 50 millions de personnes sont infectées par des souches de bacille tuberculeux résistants et que 300 000 nouveaux cas de TB multirésistants se déclarent chaque année dans le monde. De l'information permettent d'affirmer que les souches résistantes le deviennent de plus en plus et

qu'elles ne réagissent pas aux traitements actuels. Désormais 79% des cas de TB-MR sont dus à des "super souches" qui résistent à au moins trois à quatre médicaments utilisés pour traiter la tuberculose [4].

Compte des difficultés d'observance liées parfois aux événements indésirables des antituberculeux, cette présente étude permettra d'identifier les différentes raisons qui motivent les patients à abandonner ou à continuer le traitement, dans le district sanitaire de Kati.

I. OBJECTIFS

1. Objectif général

Étudier les événements indésirables des antituberculeux dans le District sanitaire de Kati.

2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence de la tuberculose et le nombre des médicaments Antituberculeux consommés ;
- Décrire les schémas thérapeutiques administrés pour le traitement de la tuberculose ;
- Déterminer le profil de sensibilité de souches multirésistantes
- Déterminer les effets indésirables majeurs et mineurs induits au cours du traitement antituberculeux,
- Identifier les facteurs de risque de ces effets indésirables.

II. GENERALITES

1. Définition de la tuberculose

La tuberculose est une infection causée par une mycobactérie du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Elle peut se manifester sous la forme d'une infection tuberculeuse latente (ITL) ou sous la forme d'une tuberculose active.

L'ITL est la présence de bacilles tuberculeux à l'intérieur de l'organisme sans manifestation de la maladie. Les porteurs de l'ITL sont par définition non contagieux et ne représentent aucun risque pour leur entourage.

La tuberculose active est la maladie causée par la présence de bacille tuberculeux à l'intérieur de l'organisme. Elle se manifeste en fonction du site d'infection par différents signes et symptômes, par des anomalies radiologiques et par la présence de bacilles dans les expectorations ou d'autres spécimens cliniques. La tuberculose active peut être contagieuse ou non selon le site et certaines conditions [5].

2. Epidémiologie

La phthisie tuberculeuse existait à l'époque néolithique comme en témoigne la découverte de formes osseuses de tuberculose ; et on trouve des traces en Egypte pharaonique, l'Inde Antique et l'Extrême Orient. L'infection tuberculeuse était pour les hébreux un des châtements divins. La première avancée conceptuelle est due à GIROLAMO FRACASTORO qui a reconnu dans la tuberculose une maladie infectieuse, et a incriminé un micro-organisme ; il a suggéré sa transmission inter humaine. Il n'a pas été entendu, et durant les deux siècles qui ont suivi la maladie n'a fait que croître en importance pour atteindre un maximum en Europe à la fin du 19^{ème} siècle. Du 18^{ème} au 19^{ème} siècle la vision des anciens était large sur la tuberculose, car englobait non seulement la tuberculose de l'appareil respiratoire mais aussi toutes les autres infections respiratoires chroniques non tuberculeuses menant à un dépérissement. Aussi, il faudra attendre les 18^{ème} et 19^{ème} siècles pour faire la part de ce qui revient à la *phthisie* tuberculeuse et progresser significativement dans la compréhension de cette maladie.

Au 20^{ème} siècle la lutte antituberculeuse va s'organiser après la démonstration du caractère contagieux de la maladie et la découverte du micro-organisme responsable. ALBERT CALMETTE et CAMILLE GUERIN constatèrent que l'ensemencement d'une souche virulente de *Mycobacterium bovis* sur un milieu fait de pomme de terre, de bile de bœuf et de glycérine, n'altérait pas l'induction de l'allergie bien qu'il atténuaît son pouvoir pathogène. La souche a été rendue inoffensive par des ensemencements répétés. En 1921, de façon circonscrite et à partir de 1924 sur l'échelle mondiale, la vaccination par le Bacille de

Calmette et Guérin (BCG) fut utilisée chez l'homme et entraîna la régression de l'incidence de la tuberculose dès la fin du 19^{ème} siècle.

C'est à la fin de la deuxième guerre mondiale qu'apparaît la chimiothérapie antituberculeuse. Le mérite revient à WAKSMAN, BUGIE, SCHATZ, FELDMAN et HINSHAUX d'avoir démontré en 1944 que la streptomycine modifiait l'évolution naturelle de la tuberculose, inaugurant ainsi l'ère de la chimiothérapie antituberculeuse.

Aujourd'hui, s'il est vrai que le traitement antituberculeux pose moins de problèmes d'accessibilité et d'observance, la progression de l'infection par le VIH, la recrudescence de la pauvreté et des bacilles multi résistants sont des indicateurs nous permettant de faire une surveillance sans relâche de la tuberculose [6-7].

- B0 : Effet paraissant tout à fait nouveau après une recherche exhaustive.

3. Répartition géographique

La tuberculose s'inscrit dans les priorités de santé en raison de sa gravité, de son poids économique et de son caractère mondial [5].

- ❖ La tuberculose est l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde.
- ❖ En 2016 ; 10,4 millions de personnes ont contracté cette maladie et 1,7 million en sont mortes (dont 0,4 million ayant aussi le VIH). Plus de 95% des décès dus à la tuberculose surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.
- ❖ En 2016, on estime que 1 million d'enfants ont développé la tuberculose et 250 000 en sont morts (à l'exclusion de ceux ayant le VIH),
- ❖ Sept pays totalisent 64% des cas, avec l'Inde en tête, suivie de l'Indonésie, de la Chine, des Philippines, du Nigéria, du Pakistan et de l'Afrique du Sud,
- ❖ La tuberculose multi résistante demeure une crise de santé publique et une menace pour la sécurité sanitaire. L'OMS estime à 600 000 le nombre de nouveaux cas présentant une résistance à la rifampicine,
- ❖ le médicament de première intention le plus efficace, dont 490 000 sont des cas de tuberculose multi résistante,
- ❖ On estime que le diagnostic et le traitement de la tuberculose ont permis de sauver 53 millions de vies entre 2000 et 2016,
- ❖ Mettre un terme à l'épidémie de tuberculose d'ici à 2030 fait partie des cibles pour la santé indiquée dans les objectifs de développement durable adoptés en 2015,

La tuberculose est un fléau mondial en progression. L'épidémie du sida et l'émergence des bacilles multi résistants aux antibiotiques contribuent à aggraver l'impact de la tuberculose,

considérée par OMS comme responsable d'une épidémie mondiale de plus en plus dangereuse, et comme une urgence sanitaire au niveau planétaire.

L'OMS estime qu'entre 2000 et 2020, près d'un milliard de personnes seront nouvellement infectées et que 200 millions d'entre elles développeront la maladie, dont 35 millions mourront de tuberculose si aucune amélioration n'est portée dans le contrôle de cette infection [8].

Dans les années 1980-1990, une stabilisation voire une augmentation des cas de tuberculose à frottis positif a été observée dans de nombreux pays notamment aux Etats Unis, en Angleterre, au Danemark, en Italie et en Suisse.

Cette situation s'est fortement dégradée dans les pays de l'Europe de l'Est et pourrait s'expliquer par :

- la pandémie du VIH/SIDA : syndrome immunodéficience acquise, qui crée une co-infection fidèle avec la tuberculose ;
- la paupérisation aggravée par la diminution des moyens que les gouvernements allouaient aux structures de lutte contre la tuberculose ;
- le développement de la résistance des bacilles aux médicaments antituberculeux ;
- la migration des malades porteurs du germe des pays de haute prévalence tuberculeuse vers d'autres pays [9].

Aux Etats Unis le nombre de malades était passé de 26 673 en 1992 à 6337 en 2000, soit une diminution de 39%. Le centre de diagnostic et de traitement d'Atlanta rapporte que 50% des cas sont actuellement diagnostiqués [10].

En France entre 1997 et 1999, environ 10 nouveau cas pour 100 000 [11].

Au Canada, le taux de mortalité était de 0,4 pour 100 000 habitants pour une incidence de 6,5/100 000 habitants selon les chiffres de l'OMS publiés en 1997 [6-12].

4. Agents pathogènes

Les mycobactéries (famille des Mycobacteriaceae, ordre des actinomycetales) sont des bactéries immobiles, non sporulées, aérobies, intra et extracellulaires, acido-alcool-résistantes. Sur les dizaines d'espèces de mycobactéries, trois sont à l'origine de la tuberculose :

- ✓ *Mycobacterium tuberculosis* ou *bacille de Koch* ;
- ✓ *Mycobacterium bovis* ;
- ✓ *Mycobacterium africanum*.

Les autres mycobactéries soit ne sont cultivées que difficilement in vitro (bacille de la lèpre humaine et du rat), soit peuvent être confondues avec les bacilles tuberculeux, ce sont des mycobactéries non tuberculeuses qui peuvent infecter l'homme :

- *Mycobacterium kansasii* ;
- *Mycobacterium avium* ;
- *Mycobacterium xenopi*;
- *Mycobacterium chelonae*;
- *Mycobacterium scrofulaceum*;
- *Mycobacterium marinum*.

Mycobacterium tuberculosis est un pathogène spécifique de l'homme mais capable d'infecter certaines espèces animales vivant à ses côtés (chat, chien). Il est très sensible à certains agents physiques (chaleur, lumière solaire, rayons X ou ultraviolet (UV)). Il résiste bien au froid, à la dessiccation et peut demeurer vivant plusieurs jours dans les produits contaminés tels que les produits d'expectoration. Il est peu sensible à de nombreux agents chimiques tels que les acides et bases diluées. En revanche il est rapidement tué par l'alcool dilué. Il pousse sur milieu spécial (milieu de LOWENSTEIN par exemple) et sa croissance est lente [6-13].

5. Transmission

La transmission de la tuberculose est essentiellement interhumaine par les gouttelettes de pflügge. Les bacilles extracellulaires des foyers caséux et des cavernes sont éliminés dans l'air par les malades bacillifères toussant ou parlant. Ils restent en suspension dans l'air et peuvent être inhalés par tout sujet dans cet environnement. L'inhalation par un sujet de bacilles tuberculeux l'expose à la survenue de l'infection tuberculeuse, et de la maladie tuberculeuse. Les différents facteurs qui conditionnent après une inhalation de bacilles tuberculeux la survenue d'une infection sont liés à l'intensité, c'est à dire à la richesse bacillaire de l'aérosol infectant, à la durée, à la répétition des expositions, et aux moyens de défense de l'organisme dont l'immunité cellulaire. Les mauvaises conditions de vie, la promiscuité, l'infection par le VIH sont entre autres des facteurs de risque pour la survenue de l'infection tuberculeuse. La transmission par la voie digestive est aussi documentée [7].

6. Physiopathologie

Le bacille tuberculeux pénètre jusqu'au parenchyme pulmonaire où il va être phagocyté par les macrophages, entraînant alors une réponse inflammatoire locale. Les phagocytes sont transformés en cellules épithélioïdes avec formation d'un granulome par l'action de l'IL3, IL4, et le GM-CSF. A partir de cette lésion primaire, la progression peut se faire par voie lymphatique jusqu'aux ganglions satellites, créant le complexe ganglio-pulmonaire de la

primo- infection tuberculeuse. La lésion primaire de la tuberculose est représentée histologiquement par un granulome à cellules épithélioïdes, centré par de la nécrose caséuse qui correspond à la lyse cellulaire. Le granulome se calcifie et entraîne le plus souvent la guérison. Il est habituellement situé au niveau des apex pulmonaires. Les primo-infections tuberculeuses sont souvent inapparentes cliniquement et guérissent spontanément dans 90% des cas. Chez les patients immunodéprimés, en particulier infectés par le VIH, cette guérison spontanée n'est obtenue que dans 70% des cas. La primo infection est l'élément initiateur de la tuberculose infection : portage de BK mais sans signe de maladie évolutive. Dans les 10% des cas restants (jusqu'à 30% pour les patients infectés par le VIH), une tuberculose active va se développer, la moitié dans l'année suivante, l'autre moitié durant le reste de la vie. C'est la tuberculose maladie. Le granulome initial est dépassé et ne parvient plus à limiter la croissance bactérienne, qui se développe alors soit librement dans les espaces alvéolaires, soit dans les macrophages infectés. Il existe une double population de BK intra et extracellulaire. Les macrophages infectés atteignent les ganglions régionaux. Cette barrière peut elle-même être dépassée et la diffusion se fait alors par voie lymphatique ou hématogène, vers les tissus les mieux vascularisés : apex pulmonaire, reins, corps vertébraux, épiphyse des os longs, méninges [15-16].

7. La tuberculose multi résistante et comment le combattre ?

Définition :

Le bacille de la tuberculose peut devenir résistant aux antimicrobiens utilisés pour guérir la maladie. La tuberculose multi résistante est une tuberculose contre laquelle l'isoniazide et la rifampicine, les 2 antituberculeux les plus puissants, ne sont pas efficaces.

Résumé :

L'utilisation à mauvais escient ou incorrecte des antimicrobiens, l'administration de formules inefficaces de médicaments (le recours à un seul médicament, des médicaments de mauvaise qualité ou mal conservés) et l'arrêt prématuré du traitement peuvent provoquer des pharmacorésistances susceptibles de se transmettre ensuite, notamment dans les lieux rassemblant un très grand nombre de personnes, comme les prisons ou les hôpitaux.

Dans certains pays, il est de plus en plus difficile de traiter la tuberculose multi résistante. Les options thérapeutiques sont limitées et coûteuses, les médicaments recommandés ne sont pas toujours disponibles et les patients souffrent de nombreux effets secondaires. Dans certains cas, une tuberculose encore plus résistante peut apparaître. La tuberculose ultra résistante (UR) est une forme de tuberculose multi résistante contre laquelle encore moins de médicaments sont efficaces. On l'a signalée dans 117 pays.

La résistance aux médicaments peut être décelée au moyen de tests de laboratoire spécifiques portant sur la sensibilité des bactéries aux médicaments ou sur les schémas de résistance. Il peut s'agir de tests moléculaires (Xpert MTB/RIF) ou de tests en culture. Les techniques moléculaires permettent d'obtenir des résultats dans un délai de quelques heures et sont utilisées avec succès, même dans les situations où les ressources sont comptées.

Les nouvelles recommandations de l'OMS visent à accélérer la détection et à améliorer l'issue du traitement de la tuberculose-MR en utilisant un nouveau test de diagnostic rapide et un schéma thérapeutique plus court et moins cher. À moins de 1000 dollars par patient, ce nouveau traitement peut être achevé en 9 à 12 mois. En plus d'être moins onéreux que les schémas thérapeutiques actuels, il devrait aussi améliorer les résultats et faire potentiellement baisser le nombre des décès grâce à une meilleure observance et moins d'abandons.

Les solutions pour combattre la tuberculose multirésistante sont les suivantes :

- Guérir les patients au premier traitement ;
- Permettre l'accès au diagnostic ;
- Veiller à ce que les établissements qui traitent les patients prennent des mesures suffisantes de lutte contre l'infection ;
- Veiller à l'utilisation à bon escient des médicaments de seconde intention recommandés.

On estime qu'en 2016 dans le monde, 490 000 personnes ont contracté une tuberculose-MR et 110 000 autres personnes ayant une tuberculose résistante à la rifampicine relevaient elles aussi désormais du traitement de la tuberculose-MR. L'Inde, la Chine et la Fédération de Russie ont concentré 47%% de ces 600 000 cas. Selon les estimations, environ 6, 2% d'entre eux avaient en fait une tuberculose ultra-résistante [17].

8. Etude clinique

La tuberculose se présente sous deux principales formes : pulmonaire et extra pulmonaire.

8.1.La forme pulmonaire

a) La primo-infection

La primo-infection tuberculeuse est la conséquence du premier contact du bacille tuberculeux avec un organisme indemne de tout contact antérieur. On distingue trois formes :

- ❖ la primo-infection latente représentant 90% des cas. Elle est asymptomatique et caractérisée par le virage du test tuberculique ;
- ❖ La primo-infection frustrée, caractérisée par des discrètes manifestations cliniques (légère altération de l'état général, fébricule, asthénie, amaigrissement) ;
- ❖ la primo-infection patente caractérisée par :

- ✓ La typho-bacillose de LANDOUZY faite de fièvre progressive en plateau, de sueurs abondantes, de splénomégalie, d'un sérodiagnostic de Félix et Widal négatif, et d'une IDR positive ;
- ✓ Les manifestations cutanées marquées par l'érythème noueux ;
- ✓ Les manifestations oculaires marquées par la kératoconjonctivite phlycténulaire.

Le diagnostic de la primo-infection repose sur l'intradermoréaction à la tuberculine qui est le plus souvent positive. La radiographie pulmonaire demeure souvent normale au cours de la primo-infection mais quelque fois elle se traduit par cinq signes majeurs :

- ✦ La condensation parenchymateuse ;
- ✦ L'atélectasie lobaire ou segmentaire qui est la manifestation la plus fréquente chez le nourrisson ;
- ✦ Les adénopathies hilaires (image en cheminée) ;
- ✦ L'épanchement pleural liquidien ;
- ✦ L'aspect de miliaire.

Le chancre d'inoculation se traduit par une opacité alvéolaire grossièrement arrondie de quelques millimètres de diamètre. Il est généralement associé à une opacité linéaire convergent vers le hile et traduisant l'atteinte lymphatique.

L'évolution est généralement favorable, les signes cliniques disparaissent en quelques jours, l'amélioration radiologique est lente, souvent, l'on observe une persistance des calcifications du chancre et des adénopathies.

Elle se complique de façon générale en formes extra pulmonaires dans les années qui suivent la primo-infection [5-6].

b) La tuberculose pulmonaire commune

C'est une forme de tuberculose pulmonaire post primaire, caractérisée par une combinaison de lésions exsudatives menant à la caséification et à la formation de cavernes et de lésions productives évoluant vers la fibrose.

Elle est la plus fréquente et représente 80% des localisations tuberculeuses. C'est pratiquement la seule localisation permettant la transmission de la tuberculose.

Elle est la résultante soit de manière rare d'une aggravation progressive du foyer initial de la primo- infection soit d'une infection exogène à partir d'un sujet contagieux, soit d'une réinfection endogène à partir de foyers tuberculeux latents ganglionnaires ou parenchymateux où le bacille tuberculeux peut persister toute la vie à l'état dormant. Il peut s'agir d'une tuberculose pulmonaire insuffisamment ou non traitée, ayant laissé en place des bacilles.

Le tableau clinique peut être d'emblée évocateur devant une hémoptysie ou un épanchement pleural liquidien. Dans certains cas l'aspect peut être trompeur et simuler une maladie respiratoire aiguë. La découverte est souvent fortuite lors d'une radiographie pulmonaire car les signes fonctionnels sont en général discrets (asthénie physique, fébricule vespérale, sueurs nocturnes, douleurs thoraciques, toux sèche ou productive persistante résistant aux antibiotiques habituels, altération progressive de l'état général).

Les signes stéthoacoustiques sont aussi pauvres même en cas d'expression radiologique importante.

Chez les sujets immunodéprimés au VIH, la symptomatologie peut être atypique. La fièvre au long cours et l'amaigrissement inexplicable constitue des signes d'appel suffisants pour initier une exploration tuberculeuse.

Le diagnostic repose sur :

✦ **L'examen des crachats**

Il s'agit de la mise en évidence de bacilles acide-alcool-résistants à l'examen microscopique d'un frottis d'expectoration après coloration de Ziehl Neelsen. Les cas se définissent de deux façons : ceux à frottis positif et ceux à frottis négatif.

Cas des patients à frottis positif : Ce sont les patients qui ont :

- ❖ Au moins deux échantillons de crachats positifs ;
- ❖ Ou un échantillon de crachats positifs et des anomalies radiologiques en faveur d'une tuberculose pulmonaire évolutive ;
- ❖ Ou un échantillon de crachats positifs et une culture de *Mycobacterium tuberculosis* positive.

Cas des patients à frottis négatif :

Ce sont des patients qui ont :

- ❖ Au moins trois échantillons de crachats négatifs, des anomalies radiologiques sévères compatibles avec une tuberculose pulmonaire sévère, étendue (miliaire aiguë, lésions interstitielles étendues et non cavitaires chez un immunodéprimé);
- ❖ Ou au moins deux séries de trois échantillons de crachats négatifs prélevés entre 10 et 15 jours d'intervalle, associées à des anomalies radiologiques compatibles avec une tuberculose pulmonaire active et persistante malgré un traitement antibiotique à large spectre, non spécifique ;
- ❖ Ou au moins deux échantillons de crachats ne contenant pas de bacilles tuberculeux et dont une culture est positivée pour *Mycobacterium tuberculosis*.

La culture de l'expectoration :

Elle se réalise sur milieu de Lowenstein Jensen et est recommandé en cas de frottis négatifs alors que la clinique est fortement évocatrice.

✦ **Le tubage gastrique à jeun :**

Il est réalisé en cas de difficultés diagnostiques (patients qui n'expectorent pas). Il est surtout d'usage chez les enfants.

✦ **L'expectoration provoquée :**

Lorsque le patient est incapable d'expectorer, une nébulisation avec une bonne oxygénation et une compression permettra d'obtenir un échantillon en faisant inhaler par le patient de l'aérosol d'une solution saline hypertonique à 3%. Toutefois l'expectoration peut propager l'infection, d'où la nécessité de la faire avec beaucoup de précautions.

✦ **Les prélèvements laryngés :**

Ils sont pratiqués chez les patients qui n'expectorent pas afin de réaliser une culture.

✦ **La bronchoscopie :**

Elle se pratique à l'aide d'une bronchoscope rigide ou d'un fibroscope pour recueillir les sécrétions bronchiques et un échantillon de la muqueuse bronchique lorsque les autres méthodes ont échoué.

✦ **La radiographie pulmonaire :**

Elle est loin d'être l'examen de confirmation diagnostique car une radiographie pulmonaire normale n'exclut pas la tuberculose. On peut observer, isolés ou associés :

- ❖ Des nodules : très fréquents, de taille variable, solitaires ou confluents, localisés ;
- ❖ Des opacités en nappe ou infiltratives : moins fréquentes, systématisées ou non, homogènes ou non ;
- ❖ Des cavités : unique ou multiples, pouvant siéger en n'importe quel territoire mais le plus souvent dans les zones supérieures et postérieures.

Les principales pathologies devant être distinguées de la tuberculose pulmonaire commune sont : la pneumonie franche lobaire aiguë, l'abcès du poumon, la bronchectasie, l'asthme bronchique [18-19].

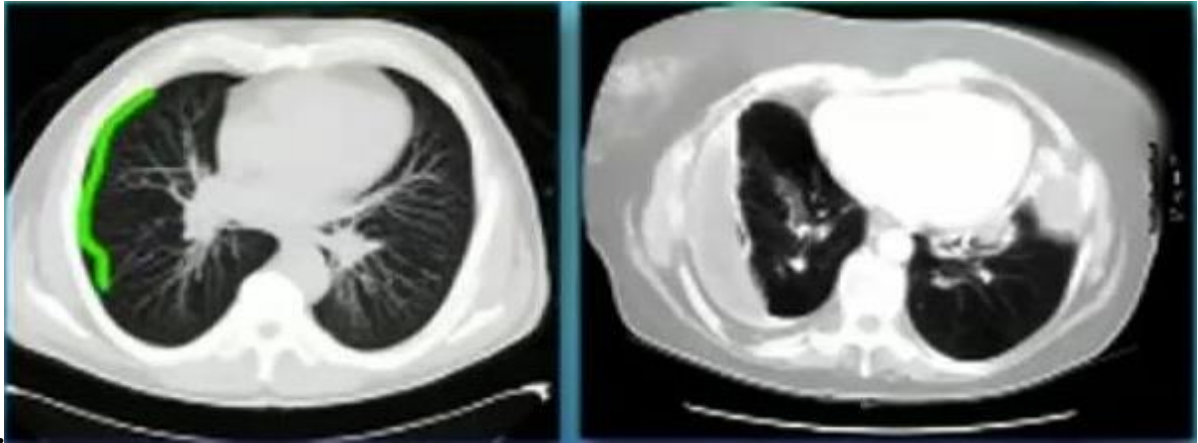


Figure 1 : Radiographie Pulmonaire d'un patient tuberculeux, image de pleurésie gauche [14].

c) La tuberculose miliaire

Elle résulte de la dissémination hémotogène du bacille tuberculeux. Souvent aiguë, elle est caractérisée par la présence de petits nodules disséminés dans tous les organes. On l'observe surtout chez le petit enfant, le sujet âgé ou en cas de déficit immunitaire. Elle peut compliquer tous les stades de la tuberculose et survient généralement dans les semaines ou mois qui suivent la primo-infection. L'élément essentiel de sa gravité est la méningite tuberculeuse.

Au stade d'état, l'atteinte diffuse entraîne :

- ❖ Une dyspnée plus ou moins sévère ;
- ❖ Des signes neuroméningés (céphalées, obnubilation voire coma, atteinte des nerfs crâniens, troubles psychiatriques) ;
- ❖ Des douleurs thoraciques ;
- ❖ Des douleurs abdominales.

La radiographie thoracique montre des images typiques micronodulaires (1 à 2mm) disséminées dans les deux champs pulmonaires.

Le bacille tuberculeux est rarement retrouvé dans les produits pathologiques (crachats, liquide de lavage broncho-alvéolaire). Des biopsies tissulaires (hépatique etc....) pour examen anatomopathologique peuvent être réalisées. L'intra dermo-réaction (IDR) est le plus souvent négative [16-18].

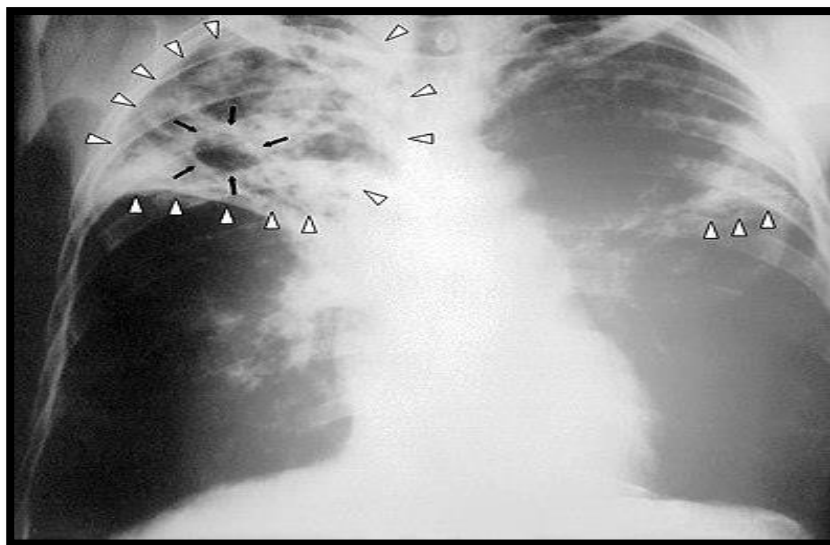


Figure 2 : Nodules fins de la taille d'un grain de mil réalisant un aspect typique de miliaire tuberculeuse [15].

8.2. Les formes extra pulmonaires

Elles représentent 15 à 30% des cas de tuberculose.

8.3. La tuberculose pleurale

Sa fréquence est d'environ 10% chez l'adolescent et l'adulte jeune. Uni ou bilatérale dans $\frac{1}{4}$ des cas, elle est isolée ou associée à l'atteinte d'une autre séreuse, à une tuberculose pulmonaire, de gravité variable, et régressant avec le traitement. Cependant un épaissement pleural peut être séquellaire.

Elle peut être :

- ❖ Secondaire à une tuberculose pulmonaire. Dans ce cas l'étiologie tuberculeuse est confirmée par le diagnostic de la tuberculose pulmonaire ;
- ❖ Primitive, survenant quelques mois après la primo-infection.

Cliniquement elle se manifeste par une douleur thoracique inspiratoire devenant sourde dans la partie inférieure du thorax, une fièvre modérée parfois de brève durée, une toux pouvant être sèche ou productive, une dyspnée d'effort et le classique syndrome pleurétique.

L'épanchement liquidien pleural est habituellement unilatéral. La ponction pleurale ramène un liquide jaune citrin.

La radiographie thoracique de face objective dans la plupart des cas une opacité basale avec comblement du cul de sac costo-diaphragmatique. Lorsque l'épanchement est abondant on peut observer une ligne concave à la limite inférieure appelée ligne de Damoiseau et un refoulement du médiastin vers le côté opposé.

L'examen cytochimique du liquide retrouve généralement une lymphocytose franche et un taux d'albumine supérieur à 30g/l (liquide exsudatif).

Le bacille tuberculeux est rarement mis en évidence par examen direct du liquide pleural.

Le diagnostic de certitude est fait par la biopsie pleurale.

Le traitement fait appel aux drogues antituberculeuses, à la ponction pleurale évacuatrice. La chirurgie peut être parfois nécessaire.

L'évolution est habituellement favorable sous traitement bien conduit. Mal traitée, il apparaît une pachypleurite, un syndrome restrictif [16-19-20].



Figure 3 : Épanchements pleuraux petits [27].

8.4. La tuberculose ganglionnaire

Elle est très fréquente en milieu tropical et touche surtout les enfants et les adultes jeunes. Elle survient généralement tôt après la primo-infection.

En périphérie les adénopathies sont surtout cervicales puis axillaires et inguinales. Le caractère unilatéral et la prédominance droite sont des notions classiques.

Sur les radiographies pulmonaires les adénopathies sont typiquement localisées dans les régions hilaires et para trachéale droite. La tomodensitométrie est très sensible dans la visualisation de ces adénopathies.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du bacille tuberculeux dans les produits de la biopsie ganglionnaire.

L'évolution est favorable sous traitement antituberculeux. Elle peut être émaillée de complications en l'occurrence la fistulisation. La tomodensitométrie est très sensible dans la visualisation de ces adénopathies.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du bacille tuberculeux dans les produits de la biopsie ganglionnaire.

L'évolution est favorable sous traitement antituberculeux. Elle peut être émaillée de complications en l'occurrence la fistulisation. La tomodynamométrie est très sensible dans la visualisation de ces adénopathies.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du bacille tuberculeux dans les produits de la biopsie ganglionnaire.

L'évolution est favorable sous traitement antituberculeux. Elle peut être émaillée de complications en l'occurrence la fistulisation. La tomodynamométrie est très sensible dans la visualisation de ces adénopathies.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du bacille tuberculeux dans les produits de la biopsie ganglionnaire.

L'évolution est favorable sous traitement antituberculeux. Elle peut être émaillée de complications en l'occurrence la fistulisation [6-19].

8.5. La méningite tuberculeuse

C'est l'une des graves complications et parfois mortelle de la tuberculose. Actuellement on observe un bon pronostic sous traitement.

Au cours de la dissémination à partir d'un foyer tuberculeux primaire ou dans le cadre de la tuberculose miliaire, les minuscules tubercules apparaissent dans le cerveau et les méninges, pouvant envahir aussi les os du crâne et les vertèbres. Ces tubercules peuvent se rompre dans l'espace sous arachnoïdien et provoquer une inflammation des méninges, la formation d'une masse grise gélatineuse à la base du cerveau, l'inflammation et le rétrécissement des artères irriguant le cerveau entraînant des lésions cérébrales localisées.

Le tableau clinique est classiquement celui d'une méningo-encéphalite associée à une paralysie d'une des paires crâniennes voire une hémiplégie.

Le diagnostic repose sur l'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) qui montre un liquide clair, riche en albumine, en lymphocytes et pauvre en glucides. Le germe rarement isolé à l'examen direct du LCR, l'est souvent à la culture du dit liquide sur milieu de Lowenstein. La coexistence d'une autre localisation est évocatrice.

Le traitement est institué en urgence par voie générale devant les seuls caractères du LCR. Sans traitement la méningite tuberculeuse évolue vers la mort [6-19-21].

8.6. Les atteintes parenchymateuses

Les tuberculomes cérébraux sont, plus rarement observés chez l'enfant que chez l'adulte et seraient associés à une miliaire tuberculeuse dans environ 10% des cas.

La tomodynamométrie (TDM) cérébrale et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent le diagnostic de présomption [6].

8.7. Les atteintes ostéoarticulaires

Elles sont liées à la dissémination hémotogène du BK, et sont dominées par les localisations rachidiennes (60 à 70%). On note cependant l'atteinte des grosses articulations dans 20 à 25% des cas, et des os longs et plats dans 10 à 15%.

Classiquement la tuberculose vertébrale revêt trois tableaux anatomo-radiologiques différents : la spondilodiscite ou mal de Pott, la spondylite ou ostéite vertébrale, et l'atteinte de l'arc postérieur.

8.8. La spondylodiscite tuberculeuse

C'est une forme grave de la maladie à cause de ses conséquences neurologiques.

Elle est la forme la plus classique de l'infection tuberculeuse débutant au niveau de l'angle antéro-inferieur du corps vertébral et se propage aux plateaux pré vertébraux adjacents par des anastomoses vasculaires. Dans la majorité des cas, deux corps vertébraux sont atteints, parfois trois. Lorsque la maladie évolue, un abcès se constitue et s'étend soit en avant vers le médiastin ou l'espace rétro péritonéal, soit vers le canal rachidien entraînant une compression médullaire, soit en arrière le long des gouttières vertébrales [6-18-19].

8.9. La spondylite tuberculeuse

Elle est centro-somatique et atteint spécifiquement le corps vertébral, avec intégrité des plateaux, et caractérisée par la multiplicité des foyers. Les vertèbres thoraciques et lombaires sont les plus atteintes.

Cette spondylite tuberculeuse est fréquemment rencontrée chez les noirs africains [6-18].

8.10. L'atteinte de l'arc postérieur

Sa fréquence est variable. Elle se produit généralement par contiguïté, mais peut également survenir de façon isolée. Elle est souvent associée à un abcès para vertébral ainsi qu'à une souffrance neurologique en raison de l'extension intracanalairre fréquente.

L'un des signes spécifiques est l'atteinte des tissus mous.

Elle se traduit radiologiquement par un fuseau para vertébral dans les régions dorsales et par un refoulement du muscle psoas à l'étage lombaire. L'examen TDM et surtout l'IRM sont performants pour mettre en évidence des atteintes somatiques infra radiologiques ou pour démontrer l'importance des atteintes des tissus mous et l'extension intracanalairre des lésions [6].

8.11. La péricardite tuberculeuse

L'atteinte péricardique est due habituellement à la rupture d'une adénopathie médiastinale dans l'espace péricardique. Elle peut revêtir la forme d'une péricardite sèche ou d'une péricardite liquidienne (forme la plus fréquente).

Les symptômes cliniques d'un épanchement péricardique sont typiques :

- ❖ Dyspnée d'aggravation progressive ;
- ❖ Pouls rapide et paradoxal ;
- ❖ Baisse de la pression artérielle ;
- ❖ Assourdissement des bruits du cœur ;
- ❖ Fièvre modérée ;
- ❖ Altération de l'état général.

La radiographie du thorax montre une image typique de péricardite exsudative : volumineuse opacité cardiaque aux bords symétriques réalisant une « image en théière ».

L'échographie est évocatrice lorsqu'elle montre des calcifications péricardiques.

La recherche du BK dans le liquide péricardique est rarement positive. La culture et la biopsie péricardique permettent de poser le diagnostic.

La résection chirurgicale du péricarde est parfois nécessaire dans les péricardites constrictives, mais elle vient après la chimiothérapie antituberculeuse.

L'évolution de la péricardite sèche ainsi que de la tuberculose liquidienne se fait habituellement vers une péricardite constrictive [5-19].

8.12. La tuberculose abdominale

Elle se présente sous deux formes cliniques :

L'ascite tuberculeuse

Elle ne s'accompagne pas de signes d'hypertension portale. La ponction ramène un liquide jaune citrin, riche en albumine et en lymphocytes. L'échographie montre parfois des adénopathies rétro péritonéales. La laparoscopie permet de visualiser des granulations blanchâtres dont l'examen anatomopathologique précise la nature tuberculeuse.

La péritonite tuberculeuse :

Elle résulte de l'évolution des adénopathies rétro péritonéales et mésentériques. Leur rupture dans le péritoine entraîne la formation de foyers caséux cloisonnés par la fibrose, adhérents par endroit aux anses intestinales.

Le diagnostic n'est posé qu'après la laparoscopie exploratrice.

8.13. La tuberculose hépatosplénique :

Une hépatomégalie ou une hépato splénomégalie sont observées au cours d'une dissémination hémotogène du BK. Le foie est hyperéchogène. La laparoscopie peut montrer des granulations miliaires sur le foie, la rate, ou le péritoine, des adhérences, une ascite ou une simple hépato splénomégalie congestive. La ponction biopsie hépatique et la biopsie des granules permettent de chercher le granulome tuberculeux.

8.14. Les autres formes de tuberculose

- ✦ La tuberculose intestinale, iléo-cæcale ;
- ✦ La tuberculose génito-urinaire ;
- ✦ La tuberculose cutanée ;
- ✦ La tuberculose de la sphère oto-rhino-laryngologie (ORL) ;
- ✦ La tuberculose du cerveau et de la moelle épinière ;
- ✦ La tuberculose multifocale.

Les formes rares

- ✦ La tuberculose hématopoïétique ;
- ✦ La tuberculose endocrinienne (testiculaire, surrénalienne etc...) [19].

Forme clinique particulière

☞ Tuberculose et infection à VIH

L'épidémie de l'infection par le VIH a accru le poids de la tuberculose, notamment dans les populations où la prévalence de cette dernière est forte chez les jeunes adultes.

Mode d'évolution de la tuberculose liée au VIH

A mesure que l'infection par le VIH progresse, le nombre et le fonctionnement des lymphocytes T CD4 déclinent et le système immunitaire est moins apte à enrayer la multiplication et l'extension locale de *Mycobacterium tuberculosis*. Les formes disséminées et extra pulmonaires de la maladie sont plus courantes.

Tuberculose (TB) pulmonaire

C'est la forme la plus courante de tuberculose, même chez les malades infectés par le VIH. Ses manifestations dépendront du degré de l'immunodépression.

Le tableau I montre comment l'aspect clinique, les résultats des frottis d'expectoration et la radiographie thoracique varient souvent en fonction du stade, précoce ou tardif, de l'infection par le VIH [21-22].

Tableau I : Variations de la tuberculose pulmonaire (TP) en fonction du stade de l'infection par le VIH

Caractéristiques de la TB pulmonaire	Stade de l'infection par le VIH	
	Précoce	Tardif
Aspect clinique	Ressemble souvent à une TB pulmonaire post primaire	Ressemble souvent à une TB pulmonaire primaire
Résultats du frottis d'expectoration	Souvent positif	Souvent négatif
Radiographie thoracique	Souvent des cavités	Souvent des infiltrations sans cavités

Tuberculose extra pulmonaire

Les formes les plus courantes sont les suivantes : lymphadénite (TB ganglionnaire), épanchement pleural, péricardite, TB miliaire et méningée [21].

9. Diagnostic de la tuberculose

Les explorations diagnostiques se font en fonction du siège du BK, traduisant les différentes formes cliniques.

9.1. Diagnostic bactériologique

Examen des frottis d'expectoration

Recueil des prélèvements

En cas de suspicion de tuberculose pulmonaire, le recueil des crachats se fait tôt le matin. Les chances de retrouver des BAAR dans les crachats sont plus grandes avec trois échantillons qu'avec deux ou un. La procédure de recueil des échantillons est la suivante :

- ❖ 1^{er} jour : échantillon no1 : le malade fournit sous surveillance et sur place un échantillon lorsqu'il se présente au laboratoire, et on lui remet un crachoir pour l'échantillon du lendemain ;
- ❖ 2^{ème} jour : le malade apporte l'échantillon no2 au laboratoire et on lui remet un crachoir pour le 3e échantillon à faire sur place [6-19].

9.2. Examen microscopique des crachats

↳ Préparation des frottis pour l'examen direct :

L'étalement : se fait sur une lame microscopique neuve à l'aide d'une anse de platine préalablement flambée et refroidie par des mouvements de va- et- vient, permettant de dissocier les éléments [6].

Le séchage : se fait à l'air libre pendant un laps de temps ou sur une plaque chauffante à température douce.

La fixation : consiste à recouvrir les lames avec de l'alcool sur le support chauffant. L'alcool s'évapore en quelques minutes.

↳ **La coloration par la méthode de Ziehl Neelsen :**

Le frottis est recouvert de fuschine phéniquée, puis chauffé pour être coloré. Il est ensuite décoloré successivement par de l'acide sulfurique et de l'alcool. Tout le frottis devra être décoloré complètement puis recoloré avec du bleu de méthylène.

Ici le bacille est coloré en rouge par la fuschine et cette coloration résiste à l'acide et à l'alcool, d'où le nom de Bacille Acido-Alcool-Résistant (BAAR).

Au microscope optique les bacilles tuberculeux apparaissent comme de fins bâtonnets rouges légèrement incurvés, plus ou moins granuleux, isolés par paire ou en amas, se détachant nettement du fond bleu de la préparation [6-19].

↳ **La méthode fluorescente**

Ici, la fuschine est remplacée par l'auramine O, de sorte que, observés au microscope à fluorescence sous la lumière bleue ou rayonnement UV, les BAAR apparaissent comme des bâtonnets jaune vert brillants sur fond sombre.

C'est pourquoi les frottis colorés par l'auramine peuvent être examinés avec un objectif de faible grossissement (x 25).

La surface de chaque champ microscopique observé étant 16 fois plus grande qu'avec un objectif à immersion (x 100) ; l'examen microscopique est plus rapide, plus aisé, et plus sensible [6-23-19].

10. Définitions opératoires

Tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+) :

- deux frottis de crachats ou plus montrant des Bacilles acido-alcool résistants (BAAR) ou
- un frottis de crachat positif pour les BAAR plus une anomalie radiographique compatible avec une tuberculose pulmonaire active selon un médecin
- un frottis de crachat positif pour les BAAR plus une culture positive pour *M.tuberculosis*.

Guéri : patient dont l'examen de crachat est négatif au cours du dernier mois de traitement (5^{ème} et 6^{ème} mois) ;

Traitement terminé : patient qui a terminé son traitement mais qui ne dispose pas le résultat du crachat/BAAR du dernier mois de traitement. mois) et au moins à une autre occasion précédente ;

Echec : patient dont les frottis des crachats sont positifs au 5^{ème} mois ou plus tard au cours du traitement.

Décédé : patient qui meurt en cours de traitement, quelle qu'en soit la raison.

Perdu de vue : patient dont le traitement a été interrompu pendant 2 mois consécutifs ou plus.

Transféré : patient qui a été transféré dans un autre centre pour y être enregistré et dont on ne connaît pas le résultat du traitement.

Succès de traitement : somme des patients déclarés "guéri" et "traitement terminé".

Nouveau cas : Un patient récemment diagnostiqué qui n'a jamais reçu auparavant un traitement antituberculeux ou qui l'a reçu pendant moins d'un mois.

Rechute : Malade traité antérieurement pour une tuberculose active, qui a été déclaré guéri ou traitement terminé et chez lequel on trouve deux bacilloscopies positives.

Reprise de traitement : Malade qui a pris un traitement antituberculeux pendant un mois ou plus, qui a interrompu son traitement pendant au moins deux mois et qui revient avec des symptômes de tuberculose et des frottis positifs sur au moins deux échantillons d'expectoration.

Cas suspect de TB : Toute personne adressée au centre de santé pour une toux supérieure ou égale à deux semaines et ou une hémoptysie et ou un amaigrissement.

Taux d'incidence : C'est le nombre de nouveau cas ou de rechute d'une maladie pendant une période (1 année) divisée par la population étudiée durant cette période.

Taux de détection : C'est le nombre de nouveau cas de la maladie pendant une période rapportée au nombre de malades attendus dans la population pendant la même période, il est exprimé en pourcentage [26].

Notation des résultats :

Le nombre de bacilles présents dans l'expectoration d'un patient est en relation directe avec son degré de contagiosité. Il est donc important de noter le nombre de bacilles observés sur chaque frottis [19].

Méthode standard de notation des résultats de l'examen direct :

Tableau II : Notation des résultats de la bacilloscopie

Nombre de bacilles observés sur un frottis	Notation du résultat
Aucun BAAR pour 100 champs	0
1 - 9 BAAR pour 100 champs	Rare
10 - 99 BAAR pour 100 champs	+ (1+)
1 - 10 BAAR par champ	++ (2+)
Plus de 10 BAAR par champ	+++ (3+)

Sensibilité de l'examen microscopique des frottis :

L'examen microscopique n'est pas très sensible, puisqu'il faut 5 000 à 10 000 bacilles par millilitre de crachats pour que l'on puisse voir au moins un BAAR sur un frottis avec une probabilité supérieure à 95% (2,27)

L'examen de plusieurs échantillons améliore la sensibilité de la technique.

La culture :

La culture des produits pathologiques (crachats, liquide pleural, liquide d'ascite etc.....) est beaucoup plus sensible ; permet l'identification de la mycobactérie en cause ainsi que la mesure de sa sensibilité aux antibiotiques.

Le milieu utilisé est celui de Lowenstein Jensen en raison de sa grande sensibilité.

Mycobacterium tuberculosis s'y développe de 21 à 28 jours. D'autres milieux de culture peuvent être utilisés mais plus coûteux :

- ❖ Le milieu gélose (milieu de Middle brook) ;
- ❖ Le milieu liquide sur lequel les bacilles sont détectés en 8 à 14 jours.

Le test tuberculique

Il consiste en l'injection intradermique de 0,10ml de tuberculine purifiée à la face antérieure de l'avant-bras. La lecture se fait en 3 ou 4 jours et consiste en la mensuration ou en l'observation de la réaction cutanée causée par l'injection du produit. Le tableau III présente les résultats attendus [6-19].

Tableau III : Résultats de l'IDR

Résultats	Interprétation
Anergie	Absence d'induration palpable
Négative	Diamètre transversal de l'induration inférieur à 6 mm
Positive	Diamètre transversal de l'induration supérieur à 6 mm
Phlycténulaire	Diamètre transversal de l'induration supérieur à 15 mm

L'anatomie pathologie

Elle peut contribuer au diagnostic. Le follicule tuberculoïde et la nécrose caséuse sont des arguments majeurs en faveur de la tuberculose, surtout dans les zones parenchymateuses de croissance élective du BK.

11. Diagnostic radiologique

11.1. Les radiographies standards :

Les radiographies standards c'est à dire radiographie du thorax, peuvent être faites pour complément d'informations dans la tuberculose. Il existe des images évocatrices, mais pas toujours pathognomoniques. La topographie est généralement apicale (apex, Fowler). L'explication semble être la plus grande pression intra alvéolaire de l'oxygène favorable au BK. Ces lésions sont souvent bilatérales, associant divers types de lésions élémentaires :

❖ Images nodulaires

Ce sont des opacités de petite taille, arrondie ou ovalaire de 10 mm de diamètre, de densité variable, inhomogène le plus souvent. C'est l'aspect radiologique le plus fréquemment observé. En leur sein, on peut observer de petits points denses, voire calcifiés. Parfois, est observé une confluence de plusieurs opacités floues, nuageuses, avec des zones plus denses en leur sein. Ces dites opacités sont systématisées à un lobe ou à un segment.

❖ Images cavitaires

Les images cavitaires sont plus ou moins nombreuses, de dimensions variables, de formes rondes ou ovalaires, groupées parfois, donnant un aspect en « mie de pain », ou « nid d'abeille ». La caverne n'a pas toujours un contenu purement aérique ; dans les cavités de volume modéré, il peut exister un niveau liquide traduisant la rétention des sécrétions. Les cavernes peuvent siéger à n'importe quel point du poumon ; cependant, c'est aussi au niveau des

segments apicaux et postérieurs, des lobes supérieurs, et du segment apical du lobe inférieur qu'elles sont localisées de manière sélective.

Les lésions radiologiques de la tuberculose sont polymorphes. Cependant, la découverte chez un patient qui tousse, d'images nodulaires groupées en amas, surtout parenchymateuses de croissance élective du B.K. peut faire évoquer le diagnostic.

11.2. Radiographie du rachis :

Elle peut être faite en cas de suspicion de tuberculose vertébrale. Tout le rachis sera concerné. Grâce à l'incidence de Derechef (clichés dorso-lombo-pelviens) ou clichés de profil, ou clichés centrés sur L5-S1, on peut sur une radiographie à la phase d'état, voir :

- ❖ Une anomalie ostéolytique des plateaux vertébraux, déminéralisation, flou, irrégularité, puis érosion ;
- ❖ Une anomalie ostéolytique des corps vertébraux adjacents ; géodes typiques en miroir, ostéolyse, parfois tassement vertébral ostéolytique, des séquestres intra osseux ; des opacités para vertébrales traduisant un abcès des parties molles.
A un stade plus évolué et sans traitement on peut observer :
Une ostéolyse des corps vertébraux avec tassement vertébral ;
- ❖ Une déformation vertébrale (scoliose, cyphose) ;
- ❖ Une image de reconstruction : condensation péri lésionnelle, ostéophytes latéraux.

Traitement :

Il repose sur deux volets : curatif et préventif.

Traitement curatif :

But :

- ✦ Guérir les malades ;
- ✦ Eviter qu'ils ne meurent de la tuberculose ou de ses effets tardifs ;
- ✦ Eviter les rechutes ;
- ✦ Diminuer la transmission de la tuberculose à d'autres personnes. Il est essentiel d'atteindre ces objectifs tout en évitant la sélection de bacilles résistants chez les patients contagieux.

Moyens :

Les moyens utilisés sont les drogues antituberculeuses.

Les médicaments antituberculeux :

En 1982 à Buenos Aires (Argentine), la commission du traitement de l'Union International de lutte Contre la Tuberculose (UICT) a retenu six médicaments essentiels dans le traitement de la tuberculose :

- ✦ La streptomycine ;
- ✦ L'isoniazide ;
- ✦ La rifampicine ;
- ✦ Le pyrazinamide ;
- ✦ L'éthambutol ;

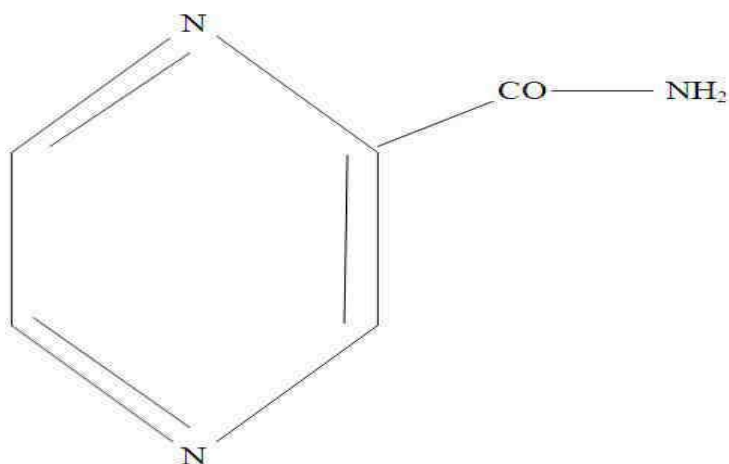
Les médicaments antituberculeux essentiels ont trois propriétés essentielles : bactéricides, stérilisants et capables de prévenir l'apparition des résistances. Ils possèdent ces caractéristiques à des degrés divers. L'isoniazide et la rifampicine sont les bactéricides les plus puissants et ils sont actifs contre toutes les populations de bacilles tuberculeux. Le pyrazinamide est actif en milieu acide, contre les bacilles situés à l'intérieur des macrophages. La streptomycine est active de son côté contre les bacilles se multipliant rapidement dans le milieu extracellulaire. L'éthambutol est bactériostatique utilisé en association avec des bactéricides plus puissants pour éviter l'apparition de bacilles résistants.

D'autres médicaments utilisés, identifiés comme antituberculeux de seconde ligne sont: l'éthionamide, la kanamycine, la cycloserine, la capreomycine et les quinolones.

Présentation des médicaments essentiels de la tuberculose [6].

Tableau IV : Présentation du Pyrazinamide (code =Z)

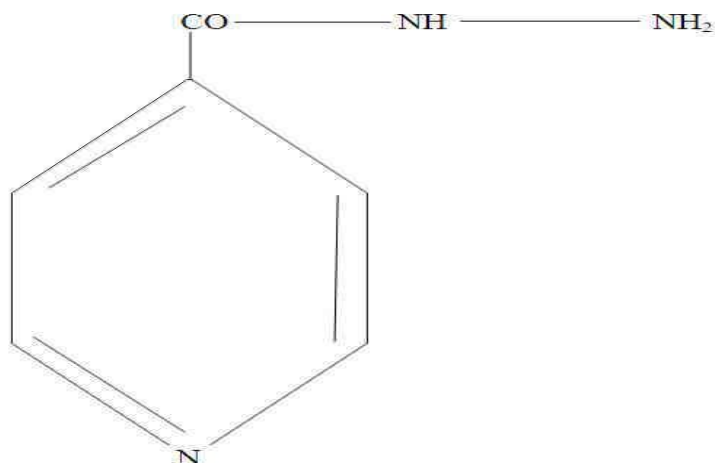
Dénomination commune internationale (DCI)	Pyrazinamide
Spécialités	Pyrilene, Tebrazid
Famille	Pyrazine
Forme et Dosage	Cp500mg
Posologie	25-35 mg/kg/jour
Mode d'action	Bactéricide sur les bacilles intracellulaires surtout en milieu acide
Bio transformation	En acide pyrazoïde et hydroxypyrazoïde
Pic de concentration	2h
Demi-vie plasmatique	6h
Excrétion	Urinaire
Diffusion	Intracellulaire
Spectre d'activité	BK
Contre-indications	Hépatopathies



Structure du pyrazinamide

Tableau V : L'isoniazide (code =H)

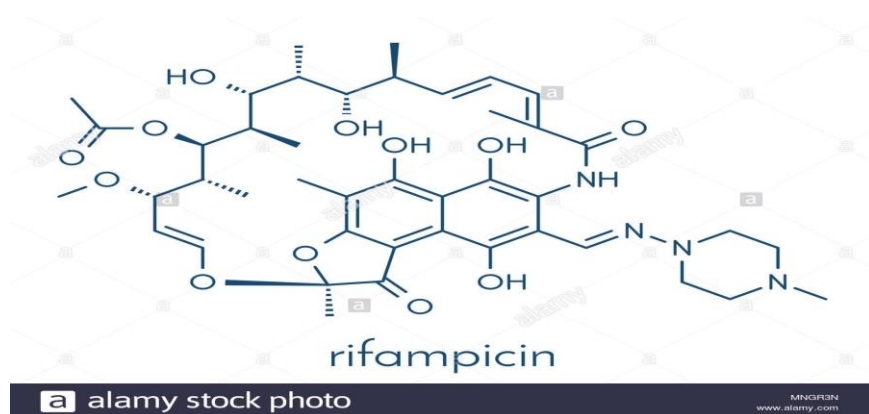
DCI	Isoniazide
Noms de spécialité	Rimailler, Nicotibine
Famille	Pyridine
Forme et Dosage	Cp : 50mg, 100mg
Mode d'administration	IM, IV : 500mg
Dose	5 mg/kg/jour
Mode d'action	Inhibe la synthèse des acides mycoliques des parois du BK
Bio transformation	Acétylation hépatique non inductible
Pic de transformation	2 h
Demi-vie plasmatique	80 mn (acétyleurs rapides) 180 mn (acétyleurs lents)
Liaison aux protéines	0
Excrétion	Urinaire en partie sous forme active, biliaire inactivée
Diffusion	Plasma et tissus (LCR, Placenta, lait)
Spectre d'activité	M. tuberculosis, M. bovis, M. Kansasii, M. avium
Contre-indications	Insuffisance hépatique sévère, début de grossesse, allergie



Structure de l'isoniazide

Tableau VI : Présentation de la Rifampicine (code =**R**)

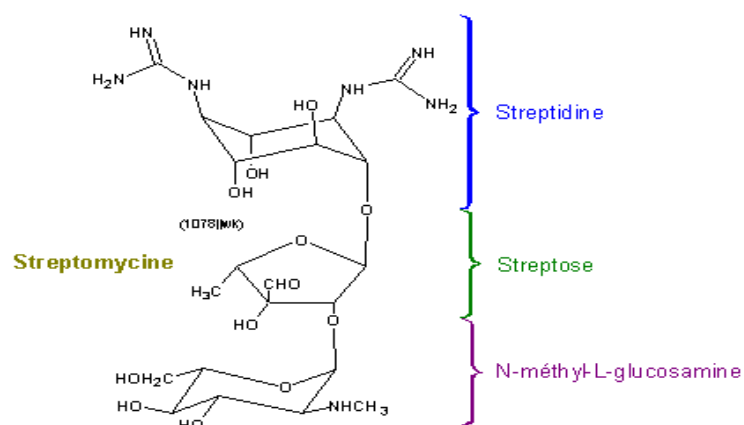
DCI	Rifampicine
Spécialité	Rifadine, Rimactan, Rifoldin
Famille	Rifamycine
Forme et dosage	Gel 300mg, sirop 100mg
Dose	10-20 mg/kg/jour
Mode d'action	Inhibe la transcription
Bio transformation	Désacetylation hépatique (reste active)
Pic de concentration	2-3 h
Demi-vie plasmatique	2 h
Liaison aux protéines	75-80%
Excrétion	Biliaire
Diffusion	Bonne pénétration cellulaire
Spectre d'activité	M. tuberculosis, M. Leprae, M. Marinum, M. Kansasii
Contre-indications	Insuffisance hépatique, retentions biliaire, porphyries



Structure de la rifamycine

Tableau VII : Présentation de la Streptomycine (code = S)

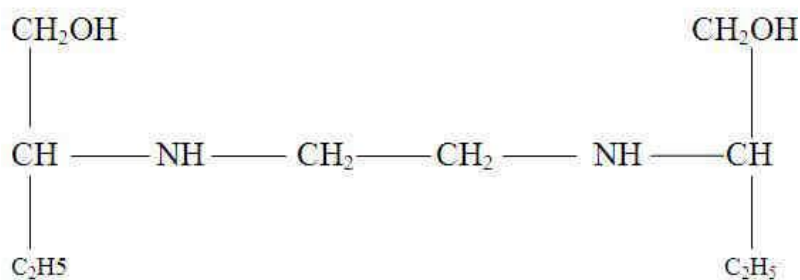
DCI	Streptomycine
Spécialité	Streptomycine Diamant
Famille	Aminoside
Forme et Dosage	1g IM
Dose	1g/j
Mode d'action	Inhibition de la synthèse protéique
Bio transformation	Pas de métabolisme
Pic de concentration	1h
Demi-vie plasmatique	2-5h
Liaison aux protéines	35%
Diffusion	Plasma, poumon, rein, bile, placenta,
Excrétion	Urinaire sous forme active
Spectre d'action	M. tuberculosis, M. Kansasii, M .marinum
Contre-indications	Allergie, Grossesse, myasthénie



Structure de la streptomycine

Tableau VIII : Présentation de l’Ethambutol (code = E)

DCI	Ethambutol
Spécialité	Dexambutol, myambutol,
Famille	Ethylenediamine
Forme et Dosage	Cp : 250mg, 400mg, 500mg
Présentation parentérale	Perfusion : 500mg
Dose	20-30mg/kg
Mode d’action	Inhibition de la synthèse des acides mycoliques de la paroi du BK
Bio transformation	Hépatique, 20% métabolisé par l’alcool déshydrogénase
Pic de concentration	2-4h
Demi-vie plasmatique	6h
Liaison aux protéines	25%
Diffusion	Plasma et tissus
Excrétion	Rénale
Spectre d’action	M. tuberculosis, M. bovis, M. Kansasii, M.marinum
Contre-indication	Allergie



Structure chimique de l'éthambutol

Tableau IX : Schémas thérapeutiques possibles pour chaque Catégorie [1]

Catégories de traitement	Schémas thérapeutiques possibles	
	Phase initiale	Phase d'entretien
I	2RHZE (RHZS) 2RHZE (RHZS) 2RHZE (RHZS)	6EH 4HR 4H3R3
II	2RHZES/1RHZE 2RHZES/1RHZE	5R3H3E3 5RHE
III	2RHZ 2RHZ 2RHZ	6EH 4RH 4R3H3
IV	Se réferez aux principes de l'OMS pour l'utilisation des médicaments de seconde intention dans les centres spécialisés.	

Avant les régimes thérapeutiques utilisés depuis 2003 par le PNLT durent huit mois.

Actuellement le régime de primo-traitement de 8 mois est passé à 6 mois (2RHZE /4RH), à partir du 1^{er} janvier 2009 au Mali.

Le tableau X présente les régimes de traitement antituberculeux recommandés au Mali par le PNLT à partir de 2009.

Tableau X : Régimes thérapeutiques utilisés au Mali à partir de 2009 [6].

Catégorie de malade diagnostiqué	Schémas thérapeutiques
Catégorie I : adultes et enfants	2RHZE/4RH
Catégorie II	2RHZES/1RHZE/5RHE
Catégorie III : adultes	2RHZE/4RH
Catégorie III : enfants	2RHZ/4RH
Catégorie IV	Cas chronique

Catégorie I : nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif ; nouveaux cas de formes graves de tuberculose pulmonaire à frottis négatif ; nouveaux cas de formes graves de tuberculose extra pulmonaire.

Catégorie II : cas à frottis positif : rechute ; échec ; traitement après interruption.

Catégorie III : nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatif (autres que la catégorie I) ; nouveaux cas de tuberculose extra pulmonaire dans les formes moins graves.

Catégorie IV : cas chroniques (frottis toujours positifs après retraitement supervisé).

Dans quelques cas particuliers une adaptation du régime standardisé est nécessaire :

- ✦ Chez l'enfant les schémas thérapeutiques sont presque identiques à ceux de l'adulte et la dose est fonction du poids ;
- ✦ Chez la femme enceinte la streptomycine est évitée à cause de l'ototoxicité fœtale ;
- ✦ Chez l'insuffisant rénal la streptomycine et l'éthambutol sont contre indiqués. Le régime recommandé dure six mois ;
- ✦ Chez l'insuffisant hépatique le pyrazinamide et la rifampicine sont contre indiqués. Le traitement est arrêté en cas d'apparition d'une hépatite au cours du traitement ;
- ✦ Pour les enfants de moins de cinq ans, la posologie doit être strictement adaptée au poids selon la posologie indiquée :
 - H : 5 à 10 mg/kg/jour sans dépasser 300 mg/jour
 - R : 10 à 20 mg/kg/jour sans dépasser 600 mg/jour
 - Z : 15 à 30 mg/kg/jour
 - E : 25 mg/kg/jour les deux premiers mois puis 15 mg/kg/jour les mois suivants
 - S : 20 mg/kg/jour [16].

Effets secondaires des antituberculeux [8].

Tableau XI : Effets secondaires des antituberculeux

Médicaments	Effets secondaires courants	Effets secondaires rares
Isoniazide	-Neuropathie périphérique par carence en vitamine B6 -Hépatite (surtout en association avec RH)	Convulsions, pellagre douleurs articulaires, éruption cutanée, agranulocytose, réactions lipoïdes.
Rifampicine	-Digestifs : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales. -Hépatite - diminution de l'effet des contraceptifs oraux	Insuffisance rénale aiguë, choc, thrombopénie, éruption cutanée, colite pseudomembraneuse, pseudo insuffisance surrénalienne
Pyrazinamide	-Douleurs articulaires par hyperuricémie -hépatite	Troubles digestifs, éruption cutanée, anémie sidéroblastique
Streptomycine	-Lésion du VIII ^e nerf crânien fonction auditive et/ou vestibulaire (y compris pour le fœtus) -Lésion rénale	Éruptions cutanées
Ethambutol	-Névrites optiques	Éruptions cutanées, neuropathies périphériques, arthralgies
Thioacetazone	Éruptions cutanées ou cutanéomuqueuses	Hépatites, agranulocytose

Tableau XII : Prise en charge des effets secondaires des antituberculeux en fonction du symptôme [8]

Effets secondaires	Médicament probablement responsable	Prise en charge
Mineurs		
Anorexie, nausées, douleurs abdominales	Rifampicine	Prendre les médicaments au cours des repas
Douleurs articulaires	Pyrazinamide	Aspirine
Sensations de brûlure aux pieds	Isoniazide	Pyridoxine : 10mg/j
Urine teintée en rouge – orangé	Rifampicine	Rassurer le malade
Majeurs		
Prurit, rash cutané	Thioacétazone (Streptomycine)	Arrêter les antituberculeux
Surdité (absence de cérumen à l'examen), nystagmus, vertiges	Streptomycine	Arrêter Streptomycine substitution par Ethambutol
Ictère (autres causes exclues)	La plupart des antituberculeux (HRZ)	Arrêter les antituberculeux jusqu'à la disparition de l'ictère
Vomissements et état confusionnel (suspicion d'hépatite médicamenteuse pré ictérique)	La plupart des antituberculeux	Arrêter les médicaments et tester en urgence la fonction hépatique et le taux de prothrombine
Troubles visuels	Ethambutol	Arrêt
Troubles généraux, choc, purpura, insuffisance rénale aiguë	Rifampicine	Arrêt

11.3. Traitement :

Traitement adjuvant :

Il comporte essentiellement le repos pendant quelques semaines ou quelques mois, et parfois la corticothérapie et la vitaminothérapie.

11.4. Surveillance du traitement :

Elle a pour objectifs :

- ❖ De s'assurer de l'observance thérapeutique ;
- ❖ D'adapter le traitement en fonction des données biologiques ;
- ❖ De détecter les éventuels effets secondaires ;
- ❖ D'apprécier l'efficacité du traitement.

Les malades atteints de tuberculose pulmonaire à frottis positif sont suivis au moyen de l'examen des frottis d'expectoration. C'est le seul groupe de patients tuberculeux pour lesquels un suivi bactériologique est possible.

Pour les patients atteints de tuberculose pulmonaire à frottis négatif ou de tuberculose extra pulmonaire, le suivi clinique est la méthode utilisée en général pour évaluer la réponse au traitement.

Dans les structures hospitalières disposant d'une salle d'imagerie, les examens radiologiques sont utiles au début et à la fin du traitement.

Le tableau XIII indique les échéances auxquelles les frottis d'expectoration doivent être réalisés dans le cadre des schémas thérapeutiques de 6 et 8 mois.

Tableau XIII : Suivi au moyen de l'examen des frottis d'expectoration pour les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif [24].

Examen du frottis d'expectoration	Traitement de 6 mois	Traitement de 8 mois
A la fin de la phase initiale	Fin du 2 ^e	Fin du 2 mois et mois
Au cours de la phase d'entretien	Fin du 4 ^e	Fin du 5 mois et mois
A la fin du traitement	Au cours du 6 ^e	Au cours du 8 ^e mois e mois

11.5. Traitement antituberculeux chez les patients infectés par le VIH

Les catégories de traitement obéissent aux mêmes critères quel que soit le statut du malade par rapport au VIH. En général, la chimiothérapie est identique sauf pour l'utilisation de la thioacetazone à laquelle on attribue un risque élevé de réaction cutanée grave, voire mortelle, chez le patient infecté par le VIH [21].

11.6. Traitement préventif

La priorité de la prévention repose sur :

- ✦ Le diagnostic précoce des malades bacillifères et de s'assurer de l'observance thérapeutique ;
- ✦ L'hygiène environnementale le but étant de réduire de risque de contamination ;
- ✦ Isolement des personnes ayant la TB active ou suspecté ;
- ✦ Protection personnelle : masque pour le personnel soignant ;
- ✦ La recherche des cas contacts ;
- ✦ La lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme ;
- ✦ Une bonne nutrition ;
- ✦ La prévention primaire qu'est la vaccination.

Le vaccin antituberculeux

Le BCG est un vaccin bactérien vivant, atténué par 230 passages sur pomme de terre biliée glycinée, préparé à partir de *Mycobacterium tuberculosis*.

Il se présente sous la forme de poudre lyophilisée. Le vaccin doit être conservé au froid et utilisé dans les 3 à 4 heures qui suivent.

Les vaccins dont les normes de qualité sont reconnues par l'OMS et actuellement disponibles sont le vaccin Pasteur de Paris et celui de Tokyo.

11.7. Conséquences du VIH pour la lutte antituberculeuse [20].

Elles se résument par :

- ✦ Le diagnostic en excès des TB pulmonaires à frottis négatif ;
- ✦ Un faible taux de guérison ;
- ✦ Un taux élevé de mortalité durant le traitement ;
- ✦ Un taux élevé d'abandon à cause des effets secondaires des médicaments ;
- ✦ Un taux élevé de rechutes ;
- ✦ Un risque d'augmentation du nombre de cas à bacilles résistants.

11.8. Présentation du programme national de lutte contre la tuberculose (P.N.L.T)

Avant l'indépendance, la lutte antituberculeuse n'était pas bien organisée et les données statistiques sur les activités n'étaient pas disponibles. Dès l'indépendance, le département de la santé créa les dispensaires antituberculeux dans toutes les capitales régionales pour permettre le diagnostic et le traitement de la tuberculose. Pour déterminer l'importance de l'endémie tuberculeuse au Mali, trois enquêtes épidémiologiques ont été menées :

- ❖ Une première enquête tuberculique faite en 1963 par une équipe consultative de l'OMS et dont les résultats sont discutables ;

- ❖ Une enquête radio photographique en 1963-1964 qui a estimé à 2,6% la prévalence des cas bacillifères dans les 6 grandes villes du Mali (Bamako, Kayes, Sikasso, Ségou, Mopti, Gao) ;
- ❖ Enfin une seconde enquête tuberculinique faite en 1968 dont les résultats ont permis de fixer à 36% le nombre de sujets tuberculino-réacteurs à l'âge de 15 ans. Devant l'ampleur du problème, un programme national antituberculeux a été mis en place en 1972. Le Mali a adopté la stratégie DOTS en 1994.

Le PNLT a pour but de réduire l'incidence de la maladie afin qu'elle cesse d'être un problème de santé publique par le dépistage et le traitement des sources d'infection (tuberculose pulmonaire à frottis positifs) [25].

12. La pharmacovigilance

12.1. Terminologie ou définition de concepts

La pharmacovigilance

Elle se définit comme étant une branche des sciences médicales qui a trait à la collecte mais aussi à la détection, l'évaluation, la prévention, et la surveillance des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments. L'OMS la définit comme étant la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux produits de santé. Ainsi, elle fait la part entre les bienfaits et le potentiel de nuisance d'un médicament, entretenant de ce fait un sentiment de confiance chez les patients. La pharmacovigilance veille à ce que les risques liés à l'utilisation des médicaments soient anticipés et bien gérés [33].

Un effet indésirable

Un effet indésirable ou effet latéral est une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prévention, le traitement, le diagnostic d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique [34]. Les médicaments modernes ont changé la manière de prendre en charge et de combattre la maladie. Toutes fois, en dépit de tous leurs bienfaits, force est de constater que les réactions indésirables qu'ils entraînent continuent à être une cause courante quoique souvent évitable de maladies, d'incapacités ou même de décès. Dans certains pays, les réactions indésirables aux médicaments comptent parmi les dix principales causes de mortalité. En dehors des dangers intrinsèques présentés par les produits eux-mêmes, les patients peuvent avoir une sensibilité particulière et imprévisible à certains médicaments, en outre, si plusieurs médicaments sont prescrits simultanément, il existe toujours un risque d'interactions indésirables.

Un effet secondaire

Un effet secondaire est un effet survenant en plus de l'effet principal lors de la prise d'un traitement médicamenteux. Un effet secondaire peut être désirable, indésirable ou neutre selon les cas.

Un événement indésirable

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche médicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit utilisé.

12.2. Pharmacovigilance

Historique pharmacovigilance

La pharmacovigilance a été créée en 1963 lors de la 16^{ème} assemblée générale de l'Organisation Mondiale de la Santé qui a invité les états membres à entreprendre un recueil systématique des observations des effets néfastes à l'échelon de leur territoire. Ce projet pilote, considéré comme l'acte de naissance officiel de la pharmacovigilance, a entraîné la création de centres nationaux au niveau des 10 puis dans 12 pays (Allemagne Fédéral, Australie, Pays Bas, Suède, Tchécoslovaquie). Grâce à l'appui des Etats-Unis, un centre mondial expérimental chargé de rassembler et de faire circuler les informations en provenance des 12 pays à fonctionner de Février 1968 à Décembre 1970 à Alexandria (Virginie, Etats-Unis d'Amérique). C'est en 1971 que l'OMS crée le centre mondial de la pharmacovigilance (WHO Drug Monitoring Center) logiquement implanté dans les locaux à Genève. En 1978 à la suite d'un accord entre l'OMS et le gouvernement de la, Suède, les structures techniques (informatique, impression, correspondance...) du système international sont transférés à Uppsala dans le service suédois des médicaments qui est aussi nommé le WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring. Beaucoup de pays dont la Tunisie collaborent officiellement et régulièrement à ce système international.

Classification des effets indésirables

La classification des effets indésirables peut se faire selon : la fréquence, la prévisibilité et la gravité [35].

☞ Classification selon la fréquence :

On peut classer les effets secondaires selon la fréquence. On peut distinguer :

Un effet indésirables fréquent, si la fréquence de survenue est supérieure à 5%,

Un effet indésirable occasionnel, si la fréquence de survenue se situe entre 0,1% et 5%,

Un effet indésirable rare, si la fréquence de survenue est inférieure à 0,1%.

➤ **Classification selon la prévisibilité :**

- **Prévisible :** quand l'effet indésirable est lié à l'activité pharmacologique du médicament ou à une interaction médicamenteuse.
- **Imprévisible :** quand l'effet indésirable résulte d'une prédisposition particulière du sujet (idiosyncrasie).

➤ **Classification selon la gravité :**

Cette classification nous permet de différencier, un effet indésirable modéré, d'un effet indésirable sévère ou grave.

- **Un effet indésirable grave** est un EIM à l'origine : d'un décès, d'une menace pour la vie du patient au moment de l'apparition de l'évènement, d'une nécessité d'hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation, de séquelles ou incapacité notable et durable (incapacité signifiant toute impossibilité à réaliser des gestes de la vie courante), d'une anomalie congénitale ou d'une atteinte périnatale.
- **Un effet indésirable sévère** est un effet nécessitant en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires.
- **Un effet indésirable modéré** est un effet banal, ou l'effet indésirable n'est ni grave, ni sévère.

D'autre part, soulignons que d'autres classifications basées sur la nature, le mécanisme de survenue des effets indésirables existe.

La conduite à tenir devant des d'effets indésirables

Effet indésirable mineur

Devant un cas d'effet indésirable mineur, on peut ne pas interrompre le traitement en cause. Cet effet est transitoire et régresse soit spontanément, soit à l'aide d'un traitement symptomatique.

Effet indésirable sévère

Il faut non seulement arrêter prise la du médicament mais aussi administrer des soins supplémentaires.

Effet indésirable grave

Un effet indésirable grave, impose l'arrêt du traitement et le plus souvent l'hospitalisation, après avis d'un spécialiste. Selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance, « tout effet indésirable grave doit faire l'objet d'une notification immédiate dans les 24 heures au centre national de pharmacovigilance » [35]. Le comité technique de vigilance a la responsabilité de se déplacer pour faire des investigations.

Méthodes d'imputabilité

Les méthodes d'imputabilité visent à évaluer la probabilité qu'un ou plusieurs médicaments soient incriminés dans la survenue d'un événement indésirable. Qu'elles soient « globales », à l'instar de celle proposée par l'OMS, ou « algorithmique », à l'image de la méthode française, toutes s'appuient sur trois ordres de critères : chronologique, sémiologiquement et bibliographiques [36]. La méthode officielle Française est d'utilisation obligatoire en France, élaborée en 1978 par J.C. Evreux et J. Jouglard et réactualisée en 1985 par B. Bégaud, J.C. Evreux, J. Jouglard et Lagier. Les principes de la méthode envisagent séparément l'imputabilité et l'imputabilité extrinsèque [37].

• **Imputabilité intrinsèque**

Etablit la relation de cause à effet entre chaque médicament pris un malade donne et la survenue d'un événement clinique déterminé. Cette relation doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le malade avant la survenue de l'évènement. Elle n'est pas influencée par le degré d'imputabilité des médicaments associés et repose sur sept critères en deux groupes : critères chronologiques (3), critères sémiologiques (4).

Critères chronologiques :

- Délai de survenue événement indésirable par rapport à la prise du médicament
- Evolution de l'évènement indésirable après arrêt du médicament
- Réadministration du médicament

✦ **Critères sémiologiques :**

- Existence ou non d'une explication pharmacologique (mécanisme d'action)
- Autres explication possibles (diagnostics différentiels)
- Existence d'examen de laboratoire ou d'explorations spécifiques prouvant la cause médicamenteuse.

Cependant, il existe des abaques permettant d'associer ces critères en un score d'imputabilité intrinsèque.

✦ **Imputabilité extrinsèque :**

L'imputabilité extrinsèque recherche les cas similaires dans la littérature. Elle repose sur des critères bibliographiques [39].

- B3 : Effet notoire : dictionnaire des médicaments Vidal
- B2 : Effet non notoire dans les documents usuels publié 1 ou 2 fois avec une sémiologie relativement différente ou par rapporté avec un médicament voisin.
- B1 : Effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou de B2 dans les ouvrages nommément pour qualifier B3.

III. METHODOLOGIE

1. Cadre d'étude

L'étude s'est déroulée dans la section de prise en charge des maladies endémiques avec des unités de lèpre et de la tuberculose du centre de santé de référence de Kati (CS Réf) et dans les trois localités suivantes à savoir Djalakorodji, Kanadjikila et Moribabougou.

1.1. CS Réf de Kati

- Historique :

Le CS Réf de kati est régi par le décret n°90-264/P-RM du 05 juin 1990 portant la création de services régionaux et subrégionaux de santé et des affaires sociales sous le nom de service de sécurité sanitaire de cercle ou de commune. Autre fois appelé « AM » (Assistance Médicale) dans les années de décolonisation (1960). C'est en 2007, par le système de référence et d'évacuation qu'il est devenu CS Réf de Kati. Il a été baptisé le 10/08/2010 sous le nom du centre de santé de référence Major Moussa DIAKITE de Kati.

- Données géographiques

Le CS Réf de Kati est bâti sur une superficie de 6,5 hectares environ dans la commune urbaine de Kati. Il est situé en plein cœur de la ville à environ 20 mètres du commissariat de police et à 100 mètres de la mairie. Il est contigu au camp militaire du côté Sud-est.

1.2. Commune rurale de Dialakorodji

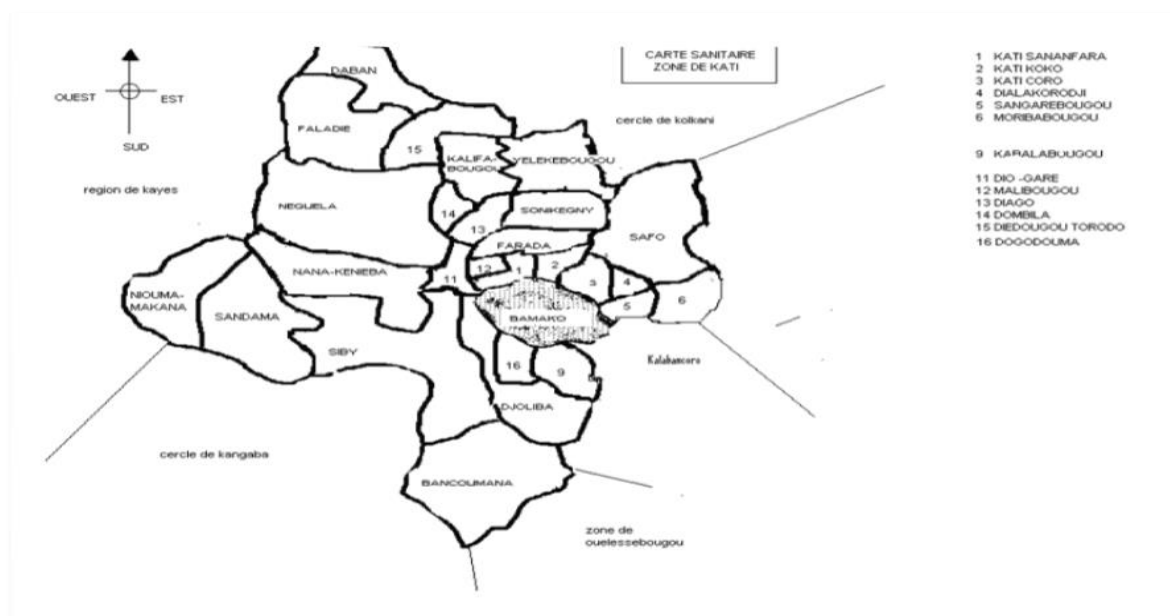


Figure 4 : Carte de la Commune rurale de Dialakorodji

a) Création :

La commune rurale de Dialakorodji créée par la loi n°96-059 du 4 Novembre 1996 est composée de 03 villages (Dialakorodji, N'Téguedo Samakebougou et N'Téguedo Sirakoro ou Niaré).

b) Présentation physique :

➤ **Milieu physique :**

La commune de Dialakorodji est l'une des 36 communes rurales du cercle de Kati région de Koulikoro.

Elle est limitée par :

- ✓ Banconi en commune 1 du district de Bamako au sud ;
- ✓ La commune rurale de Safo et de Nafadji en commune 1 au nord ;
- ✓ La commune rurale de Sangaréougou à l'est ;
- ✓ La commune urbaine de Kati à l'ouest.

➤ **Relief :**

Le relief est accidenté car traversé par le Mont Manding. La commune compte deux marigots importants mais qui sont tarissables.

➤ **Etendue :**

La commune de Dialakorodji a une superficie de 43,98 km² et est distante de son chef-lieu de cercle (Kati) de 23 km.

La commune de Dialakorodji comprend 7 secteurs (Dialakorodji, Kognoumani Cocodi et Hèrèmakono) qui se subdivisent par endroit en sous-secteurs (Komiètou, Plateau Samakebougou, Kognoumani plateau etc....)

➤ **Population :**

La commune compte 8102 ménages avec une population de 45 740 habitants dont 22 946 Hommes et 22 794 Femmes. Cette population est essentiellement composée des Bambaras.

Ce pendant on y trouve ethnies du pays grâce à sa proximité avec le district Bamako.

Les langues parlées sont (le Bambara, le Français, la Sarakolé, le Bobo, le Miniaka, la Senoufo, le Dogon etc.).

Les religions pratiquées sont l'islam, le christianisme et l'animisme.

➤ **Santé :**

Il n'existe qu'un seul CSCOM à Dialakorodji et 2 autres CS Com à Kognoumani et Noumoubougou.

c) Présentation du centre de santé de Dialakorodji

✚ Ressources humaines :

Le tableau ci-dessous indique la répartition du personnel du centre :

Qualification	Effectif	Sources financement		
		ETAT	ASACO	COLLECTIVITE
Médecin	01	00	01	00
Sage-femme	03	01	00	02
Infirmier de santé	02	00	01	01
Infirmière obstétricienne	3	02	00	01
Gérante	01	00	01	00
Matrones	12	00	12	00
Aides-soignants	03	00	01	00
Gardien	01	00	01	00
TOTAL	26	3	19	04

1.3. Commune rurale de Kanadjikila :

Historique

La commune rurale du Mandé tire son nom de l'ethnie dominante de la commune :

Les Malinkés sont majoritaires dans cette commune.

La commune est située dans le cercle de Kati, région de Koulikoro. Elle est à 31 km au sud de la ville de Kati.

Situation géographique

Superficie et Relief

La commune de Mandé couvre une superficie de plus 532,25 ha.

Elle est limitée :

- ✓ Au nord par les communes de Doubabougou, Kambila, Dogodouman ;
- ✓ A l'Est par le district de Bamako (Commune 1V) ;
- ✓ Au sud par la commune de Bancoumana ;
- ✓ A l'Ouest par la commune de Siby.

Son relief est dominé au Nord-Ouest par les collines des Mont Mandingues sur lesquels sont établis deux nos villages : N'Tanfara et N'Tekedo. La majeure partie du commun est constituée d'une plaine et de bas-fond où l'agriculture est florissante.

Population :

Au recensement administratif à caractère électoral (Race) de 2009, la population de Mandé était estimée à 59 353 habitants à majorités (malinké, Bambara, peulh, Dogon, Somono, Bobo etc.). Sa densité était de 57 habitants par km²

Sur le plan sanitaire :

Il existe quatre (04) CSCOM : Djoliba, Kabalabougou, Kanadjiguila et Ouezindougou. Certains villages disposent de centre de santé, et de maternités. La commune dispose de deux dépôts de pharmacie humaine et de deux dépôts de pharmacie animale de katibougou et à kanadjiguila. Presque dans chaque village il ya au moins un puits a grande diamètre ou une pompe manuelle ou un réseau de distribution d'eau des robinets.

1.4. Commune rurale de Moribabougou :

La commune rurale de Moribabougou a été créée par la loi N°96-059 du 04 novembre 1996. Elle s'étend sur une superficie de 200 km². Moribabougou est situé à 15 km de Bamako.

La situation géographique

La commune rurale de Moribabougou est l'une des 37 communes du cercle de Kati au sud-ouest du Mali. Elle est située dans le sud de la région de Koulikoro, au Nord-Est du cercle de Kati, l'Est du District de Bamako et le long du fleuve Niger. Elle est située de part et d'autre de la voie ferrée Bamako-Koulikoro et de la RN 27 qui relie la ville de Bamako à Banamba en passant par Koulikoro. La commune de Moribabougou couvre une superficie de 200 km² et compte 4 villages : Moribabougou, Dogobala au Nord-Est, Fombabougou au Nord- Ouest et Souleymanebougou au Sud-ouest de Moribabougou. Le site est limité sur le côté Nord par les Monts Mandings et le fleuve Niger au Sud. La commune de Moribabougou est limitée par :

- Au Nord par la commune de Safo (cercle de kati) ;
- Au Nord-Est par la commune rurale de N'Gabacoro Droit (cercle de Koulikoro) ;
- A l'Ouest par la commune rurale de Sangarébougou (cercle de kati) et la commune I du District de Bamako.

Relief

Le Relief qui est très accidenté par la présence des Monts Mandings et de plateaux entrecoupés de vallées est en pente en direction de marigots (Est-Ouest) et du fleuve Niger (Nord-Sud).

Population

La commune de Moribabougou compte une population d'environ 28574 habitants composées essentiellement de jeunes de 0 à 15 ans 35% de 15 à 45 ans 30%, de 45 à 60 ans 5%. La commune de Moribabougou est peuplée par plusieurs ethnies (Bambara 70% et les autres

couches 30% Malinké, Sonrhoi, Peulh, Bozo, Bobos, Dogon etc.) dont les femmes représentent presque 52% et constitue la couche la plus productive en dehors des fonctionnaires et ouvriers faisant de la zone une cité dortoir dans les villages de Souleymanebougou et Moribabougou.

Santé

La commune rurale de Moribabougou compte une population d'environ 17000 habitants, très jeunes (0 à 15 ans 35% de 15 à 45 ans 30% DE 45 à 60 ans 20%, à partir de 60 ans 5%). Cette jeune population est confrontée à la mortalité infantile et néonatale dû au paludisme et manque d'IEC contre les maladies infectieuses. Le seul CSCOM existant dans la commune est basé à Moribabougou. Il reçoit les populations des trois autres villages. Il a également un plateau technique dont le niveau n'est plus adapté aux besoins d'une population en forte croissance. Le ratio personnel sanitaire population est très faible. Les dépôts de pharmacie existante ne couvrent pas non plus les besoins de toute la commune. Les populations de Moribabougou ont recours le plus souvent au centre de référence de la commune I. en raison de la distance assez longue beaucoup de cas de décès sont constatés.

La solution retenue est la construction de trois (3) CSCOM dont un à Dogobala, un à Fombabougou et un Souleymane et la transformation du CSCOM de Moribabougou en centre de référence de commune.

2. Population et type d'étude

C'est une étude prospective transversale portant sur les événements indésirables des médicaments antituberculeux dans le district sanitaire de Kati.

3. Critères d'étude

Critères d'inclusion :

- Avoir au moins deux échantillons de crachat positif au BAAR ;
- Avoir un échantillon de crachat positif associé à des anomalies radiologiques ;
- Etre diagnostiqué dans le district sanitaire de Kati pendant la période d'étude ;
- Les transferts entrants de TPM+ ;
- Patient atteint de TB pulmonaire suivis dans le district sanitaire de kati.

Critères d'exclusion :

- Avoir moins de deux échantillons de crachat positif au BAAR ;
- Avoir une localisation exclusivement extra pulmonaire de la tuberculose ;
- Tuberculose pulmonaire à microscopie négative.

4. Echantillonnage

Il a été exhaustif, comprenant tous les cas de crachat/BAAR positif durant la période d'étude dans les structures sanitaires de Kati. Le test HIV a été quasi systématiquement fait chez tous les malades tuberculeux, afin de mieux étudier la relation de cause-à-effet.

5. Collecte des données

Les données ont été collectés à partir des :

❖ Registres

- des cas suspects de tuberculose ;
- de laboratoire ;
- de prise en charge de la tuberculose.

6. Traitements et analyses des données

Les données ont été saisies sur le logiciel Microsoft world 2007 L'analyse des résultats ainsi que les graphiques ont été réalisés à partir du logiciel SPSS version 25.0

L'analyse des données a été faite en tenant compte des critères d'imputabilité Française [37].

7. Considérations Ethiques

Nous avons demandé l'autorisation de mener notre étude, auprès des chefs de service du CS Réf de Kati. Par ailleurs, les données ont été recueillies en tout anonymat, avec le consentement éclairé des participants et dans le respect des règlements du CS Réf de Kati.

IV. RESULTATS

Données sociodémographiques

Au cours de notre étude, tous les patients ayant suivi le traitement tuberculeux établi par le PNLT ont affirmé avoir quelque événement indésirable habituel tel que la coloration des selles et des urines etc

Aucun phénomène d'inobservance n'a été observé dans la présente étude.

Tableau XIV : Répartition de l'âge des patients

Age (ans)	Effectif	Pourcentage (%)
Moins de 20	6	12
[20 - 40[23	46
[40 - 60[17	34
60 et plus	4	8
Total	50	100

La tranche d'âge de 20 à 40 ans était la plus représentée, soit 46%. L'âge moyen des patients était de 35 ± 13 ans (âge extrême 8 à 70 ans).

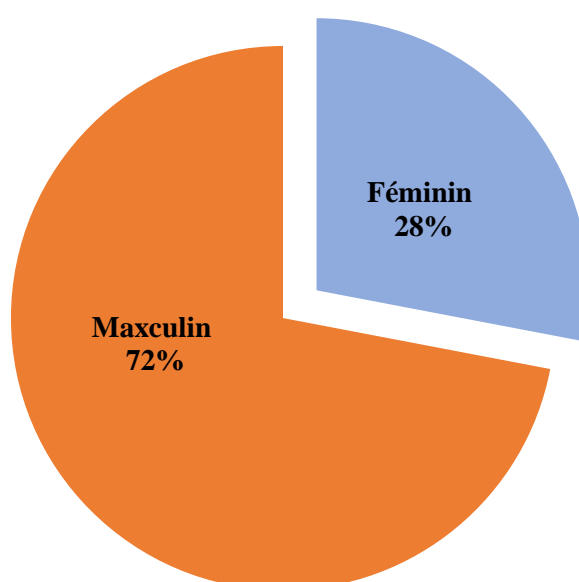


Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe

Sex-ratio (M/F) = 2,57

L'atteinte masculine était la plus représentée, soit 72%.

Tableau XV : Répartition des patients selon l'ethnie

Ethnie	Effectif	Pourcentage (%)
Bambara	26	52
Soninké	7	14
Malinké	7	14
Dogon	2	4
Peulh	2	4
Songhoï	2	4
Autres*	4	8
Total	50	100

Les Bambaras étaient les plus atteints, soit 52%.

Autres : Bobo (1), Bozo(1), Forgeron(1), Sarakolé(1).

Tableau XVI : Répartition des patients en fonction de la provenance

Provenance	Effectif	Pourcentage (%)
Kati	23	46
Diallakorodji	13	26
Kanadjiguila	8	16
Moribabougou	6	12
Total	50	100

Les résidents à Kati étaient les plus représentés, soit 46%.

Tableau XVII : Répartition des patients selon le niveau scolaire

Niveau Scolaire	Effectif	Pourcentage (%)
Primaire	15	30
Secondaire	12	24
Université	7	14
Non scolarisé	16	32
Total	50	100

Les non scolarisés étaient les plus représentés avec 32%.

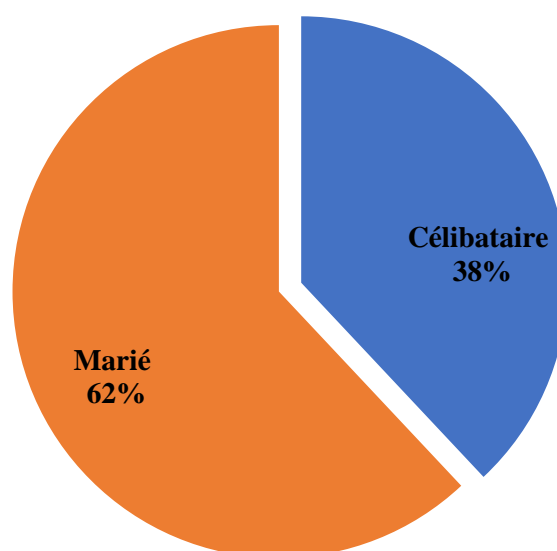


Figure 6 : Répartition des patients selon le statut matrimonial

Parmi les malades, les mariés étaient les plus représentés, soit 62%.

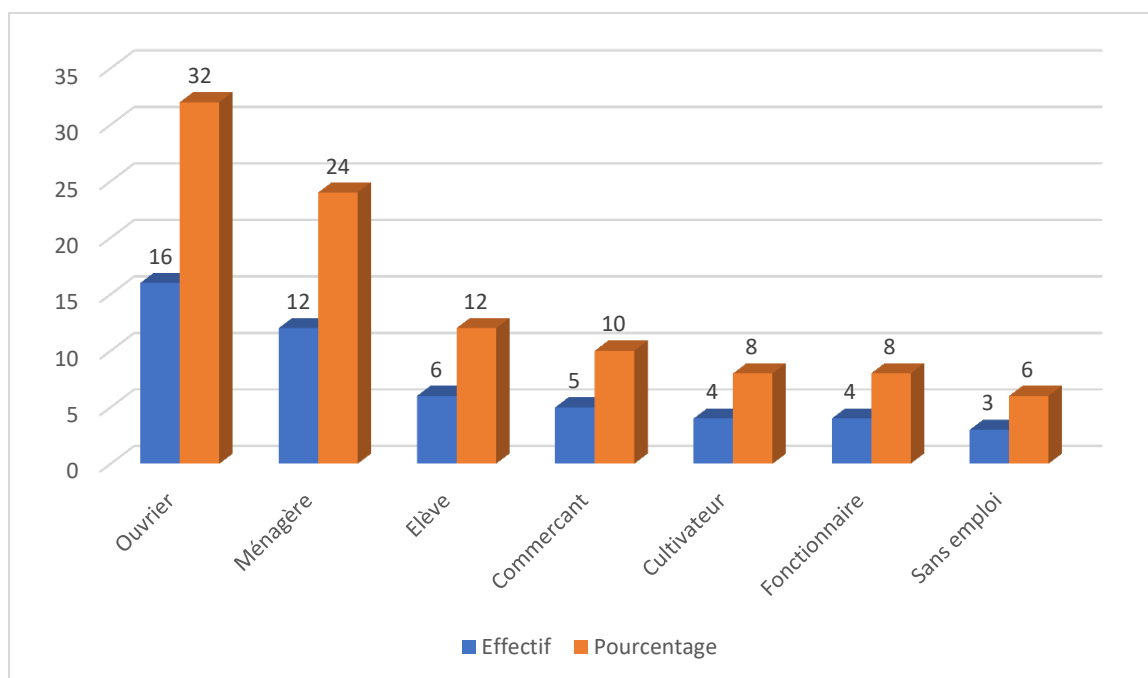


Figure 7 : Répartition des patients selon la profession

Les ouvriers étaient les plus représentés avec 32%.

Les ouvriers étaient constitués principalement de 4 chauffeurs, de 4 tailleurs, d'un menuisier, de 2 maçons, de 2 mécaniciens, d'un agent PMU, d'un contrôleur de chantier et d'un magasinier.

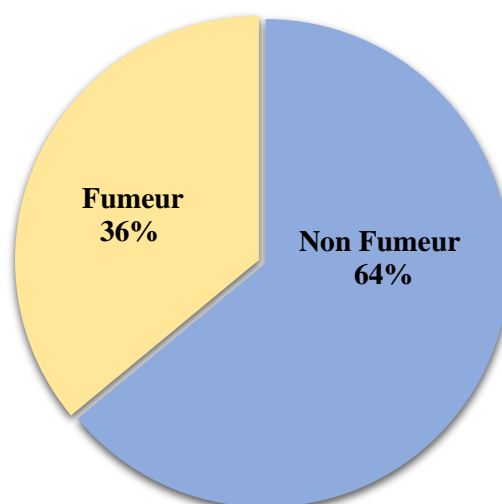


Figure 8 : Répartition des patients selon qu'ils soient fumeurs ou non

Les non-fumeurs étaient les plus représentés soit 64%.

Tableau XVIII : Répartition des patients selon la forme de la TB

Forme de TB	Effectif	Pourcentage (%)
Pulmonaire	39	78
Extra-pulmonaire	8	16
Péricardite	1	2
Pleurésie	1	2
Osseuse	1	2
Total	50	100

La tuberculose pulmonaire était plus représentée, soit 78%

Tableau XIX : Répartition des patients avec des pathologies associées

Pathologie	Effectif	Pourcentage (%)
VIH sida	13	76
Diabète	2	12
Diabète et hypertension	1	6
Dyspnée d'effort	1	6
Total	17	100

Les patients atteints de VIH/SIDA étaient les plus représentés soit 26%.

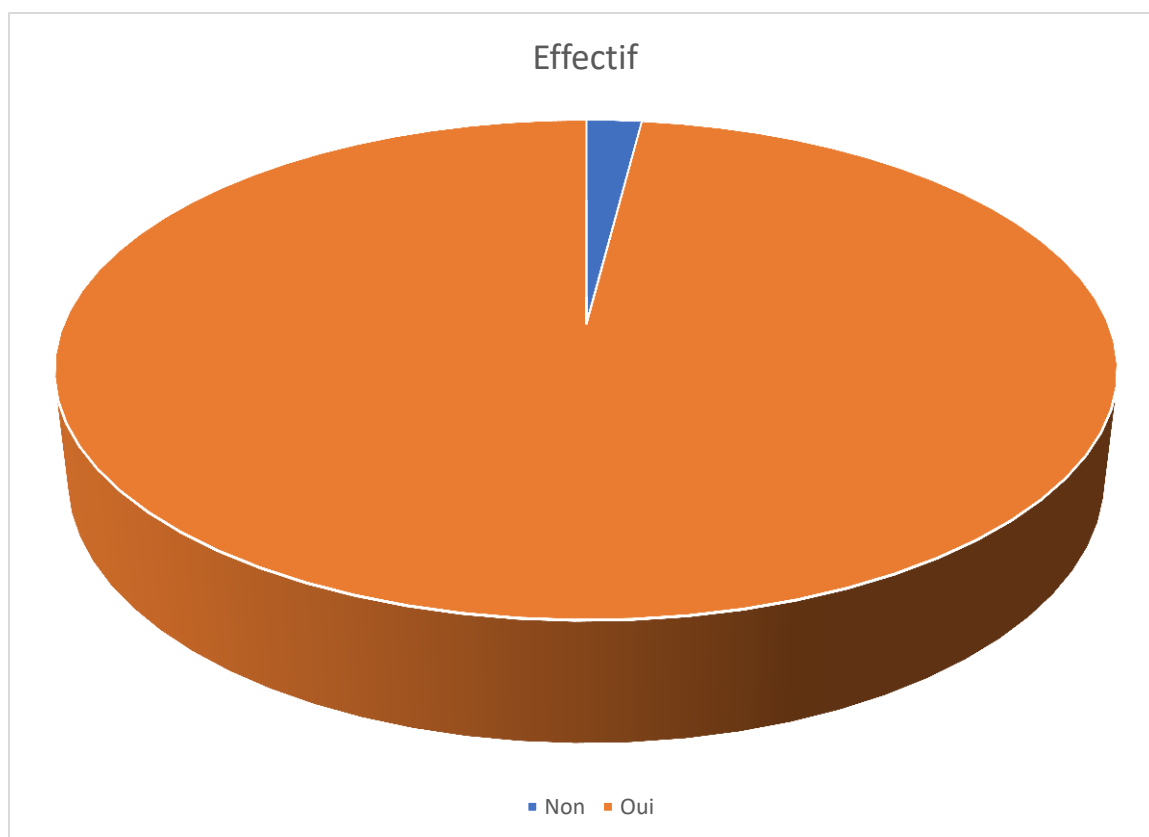


Figure 9 : Répartition des patients selon la prise correcte des médicaments.

Les patients qui prennent leurs traitements correctement étaient les plus représentés soit 98%

Tableau XX : Répartition des patients selon les événements indésirables lors du traitement

Evènements indésirables lors du traitement	Effectif	Pourcentage (%)
Non	3	6
Oui	47	94
Total	50	100

Les patients ayant développé des événements indésirables au cours du traitement étaient les plus représentés soit 94%.

Tableau XXI : Répartition des patients selon fonction des deux types événements indésirables

Répartition selon les deux types d'évènements indésirable		
indésirable	Effectif	pourcentage (%)
Majeur	18	36
Mineur	29	58
Aucun effet	3	6
Total	50	100

Tableau XXII : Répartition des patients selon le type événement indésirable majeurs

Type événement indésirable majeurs	Effectif	Pourcentage
Vertige	6	33
Autre*	12	67
Total	18	100

* : douleur diffuse (2), fatigue (2), asthénie (1), asthénie et courbature (1), crampe musculaire (1), douleurs aux yeux (1), envie de vomir (1), fièvre intense (1), perte d'appétit (1), somnolence (1).

Tableau XXIII : Répartition des patients selon le type évènement indésirable mineur

Type évènement indésirable mineurs	Effectif	Pourcentage
Coloration des selles et des urines	26	90
Maux de tête	3	10
Total	29	100

La coloration des urines était le plus représenté dans notre étude soit 82%.

NB : Dans les trois tableaux ci-dessus on a pris pour effectif total 50, en fonction des 50 patients reçu au cours de notre enquête.

Tableau XXIV : Répartition des patients selon la co-infection et le sexe

Sexe	Co-infection		Total (%)
	Non (%)	Oui (%)	
Féminin	9 (64,3)	5 (35,7)	14 (28)
Masculin	24 (66,7)	12 (33,3)	36 (72)
Total	33 (66)	17 (34)	50 (100)

CoTest exact de Fisher; ddl = 1 ; **p = 0,550**

Les hommes étaient plus touchés par la co-infection avec 33,3%

Tableau XXV : Répartition des patients selon les événements indésirables et le sexe

Sexe	Evènements indésirables lors du traitement		Total (%)
	Non (%)	Oui (%)	
Féminin	0 (0)	14 (100)	14 (28)
Masculin	3 (8,3)	33 (91,7)	36 (72)
Total	3 (6)	47 (94)	50 (100)

Correction de Yates $< 10^{-3}$; ddl = 1 ; **p = 1,000**

Le sexe masculin ont manifesté plus d'évènement indésirable avec 91,7%.

V. DISCUSSION

1. Approche méthodologique

Il s'agissait d'une étude transversale portant sur les cas de TPM+ dans le CS Réf de Kati allant du 1^{er} Avril 2018 au 31 Mars 2019. Durant la période d'étude nous avons enregistré 50 malades qui avaient la TPM+.

Nous avons été confrontés aux difficultés suivantes :

2. Difficultés et limites de l'étude :

Ces difficultés étaient notamment en rapport à la disponibilité de certains patients qui refusaient de venir prendre leurs traitements eux-mêmes et à la place envoient d'autre personne.

3. Données sociodémographiques

Age :

La pathologie tuberculeuse peut survenir à tout âge. Selon nos résultats, il y avait une prédominance dans la tranche d'âge de 20 à 40 ans, soit 46,0% des cas.

Ces taux sont inférieurs à celui de Nafissatou O TOURE qui a trouvé 70%, et supérieur à ceux de Souleymane Diallo et de DEMBELE Jean P qui ont trouvé 30,1% au Mali [29- 30].

Ceci pourrait s'expliquer par la promiscuité professionnelle avec le manque d'information, sur le mode de transmission. Cette tranche d'âge représente la couche de la population active et productive.

Sexe :

Les deux sexes sont touchés avec une prédominance masculine, 72% de sexe masculin contre 28% de sexe féminin soit un ratio H/F qui est de 2,43 en faveur du sexe masculin.

DEMBELE Jean P au Mali et BERCIION et COLL à Yaoundé ont également rapporté une prédominance masculine [30-31].

Profession

Les Ouvriers (Tailleur, chauffeur, maçon, etc) ont été les plus représentés, soit 32% suivis des ménagères avec 26%.

La prédominance des ouvriers et des ménagères s'explique par la nature de leurs professions.

Statut matrimonial :

Dans notre étude, plus de la moitié des malades tuberculeux était mariée, soit 62%. Au Bénin, YARRO. F avait retrouvé la même prédominance chez les mariées soit 70, 3% [32].

Résidence :

Les patients qui résidaient dans l'aire de santé de Kati représentaient 46%, 26% dans le CS COM de Diallakorodji, 16% dans le CS COM de Kanadjiguila et 12% dans le CS COM de Moribabougou.

Ethnie :

Les Bambara ont représenté la majorité des ethnies enregistrées avec 52% dans notre population d'étude cette représentation ethnique a été fonction du lieu d'étude ou les bambaras sont les plus représentés.

Niveau d'alphabétisation :

Les analphabètes ont représenté 32% des patients.

Ce résultat est inférieur à celui de **Souleymane S DANYOGO** au Mali a trouvé 70,5% des analphabètes dans sa population d'étude [29].

4. Les effets indésirables :

La majorité des patients ont développé des effets indésirables dans notre étude soit 94% des patients. Ce résultat est comparable à de Ibrahim L Coulibaly qui avait trouvé que plus de la moitié des patients présentaient différents types d'effets indésirables [38].

Types d'effets indésirables :

Divers effets indésirables ont été aperçus pendant notre étude mais la plus représentée a été la coloration des urines soit 82% suivi de la coloration des selles soit 16% et 12% ont ressentis des vertiges et autres effets indésirables.

Ces résultats sont comparables à ceux d'OUEDRAGO qui avait trouvé dans ces études que la survenue des symptômes apparaissait entre 10^{ème} et 20^{ème} jour. Les patients ayant présenté des troubles digestifs étaient beaucoup plus nombreux dont 77,1% des cas de vomissement, 73,6% de douleurs abdominales et 24,5% de nausée ; ceci pourrait s'expliquer par le mode et la voie d'utilisation des médicaments antituberculeux (voie orale et à jeun) [41].

VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Conclusion

Au terme de notre travail portant sur l'étude descriptive des cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive dans le district sanitaire de Kati, il ressort que la tuberculose en général et la co- infection TB/VIH singulièrement demeure un problème de santé publique dans le cercle de Kati.

La tuberculose est une menace pour les pays en développement car, elle est une véritable maladie mortelle chez les adultes jeunes. Cependant elle est évitable avec la mise en application effective de la stratégie DOTS (stratégie de traitement sous surveillance directe recommandée par l'OMS). Par ce travail, nous pensons avoir contribué à la lutte antituberculeuse au Mali.

Au cours de notre étude on a pu conclure que chaque patient manifeste sa maladie de différentes manières car certains patients ont eu à développer différents effets indésirables mais par contre d'autres aucun.

RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude nous formulons, des recommandations et s'adressent respectivement :

A la Direction Régionale de la Santé de Koulikoro :

- Créer un service de radiologie au sein du CSRef de Kati ;
- Doter le CS Réf de Kati d'un technicien de la radiologie.

Au Programme National de Lutte contre Tuberculose PNL T :

- Renforcer le laboratoire du CS Réf de Kati en bacilloscopie du BK par la mise en place de milieu de culture adapté,
- Doter le CS Réf de Kati en moyen logistique et financier pour permettre une large sensibilisation de la population,
- Initier une étude de prévalence de tuberculose dans la population générale à Kati,
- Pérenniser la supervision mensuelle effectuée par le chargé de la tuberculose dans les aires de santé de Kati,
- Doter le CSRef de Kati en intrant céréalier pour la prise en charge nutritionnelle des tuberculeux.

Au Centre de Santé de Référence de Kati :

- Former et superviser les chefs de poste médical (CPM) pour le dépistage et la prise en charge en milieu communautaire ;
- Appuyer les comités locaux de lutte contre la TB.

Aux patients tuberculeux :

- Suivre correctement son traitement et avoir une bonne d'hygiène de vie,
- Consulter immédiatement un médecin en cas d'effet indésirable,
- Inciter les proches à faire le dépistage.

A la Population :

- Orienter toute personne présentant des signes de toux
- Assurer un accompagnement psycho-social de tous les malades tuberculeux
- Veillez le malade pour la prise supervisée des médicaments anti- tuberculeux

VII. REFERENCES

1. Hindlet Patrick FL. Pharmacie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris. Fichier PDF sur les antituberculeux. Thème 3 page 2.
2. Varaine Francis MLR. Tuberculose. Guide pratique à l'usage des médecins infirmiers techniciens de laboratoires et auxiliaire de sante 2014. Médecin sans frontières partenrs in Health.
3. Diop Ibrahima MAR. Aspect épidémiologiques, cliniques, para-cliniques et évolutif de la co-infection Tuberculose/VIH. Université de médecine de pharmacie et d'odonto stomatologie de Dakar, thèse pharmacie 2012.
4. Younes Charifa. La tuberculose multi-résistante parmi les Cas chroniques : A propos de 241 patients atteints de tuberculose pharmaco-résistante. Université de Rabat (Maroc), thèse pharmacie 2012.
5. Publications.mss.gouv (consulter le 19 November 2020)
6. Kase Adonise Flore. Etude bibliographique de la tuberculose au Mali de 1981 à 2003. Thèse Med Bamako 2004.
7. Huchon G. Tuberculoses et mycobactérioses atypiques, encycl. Med chir. pneumo, 6-019-A-33, maladies infectieuses, 8-038-C-10, 1997, 20p (consulter le 24 avril 2019 à 17h33)
8. www.oms.net/tuberculose (consulter le 28 avril 2019 à 12h15)
9. Dembélé H. Evaluation de l'implantation d'un système d'assurance qualité du dépistage de la TB par microscopie positive dans le cadre de la décentralisation de la TB à Bko. Thèse Pharm. Bamako 2003.
10. Pichard E, Coll. Tuberculose, Malin Trop Afrique, Manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique, Edition 2002 :361-374 (consulter le 30 avril à 12h53)
11. Robert J, Jarlier V. La tuberculose multiresistante en France, Rev Mal Resp. 2002, vol19, No 1, 21-23 (consulter le 03 juin à 20h03)
12. OMS. WHO global tuberculosis control, WHO report, Geneva 1997 (consulter le 03 juin à 22h 48)
13. Flandrois JP. Mycobacterium tuberculosis ; bactériologie médicale, Collection AZAY, presse universitaire de Lyon 1997 : 152-7 (consulter le 10 juin à 23h50)
14. www.wikipedia.org/wiki/tuberculose (consulter le 18 juin 2019 à 19h04)
15. www.mdsmanuals.com (consulter le 18 juin 2019 à 21h20)
16. Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales, 17e édition 2000 : 347-353 (consulter le 19 juin 2019 à 17h40)

17. OMS. Tuberculose multiresistant. www.who.int/tuberculose (consulter le 19 juin 2019 à 22h 04)
18. Fattorusso V, Ritter O. Vademecum clinique du diagnostic au traitement, 16e édition Masson : 942-952 (consulter le 20 juin 2019 à 01h44)
19. Ait-Khaled N, Ewnarson D. Tuberculose: manuel pour les étudiants en médecine. WHO/CDS/TB/99.272,149p (consulter le 21 juin 2019 14h27)
20. Organisation mondiale de la santé Novembre 2010. Rapport 2010 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. www.who.int/tb/data (consulter le 21 juin à 20h50)
21. OMS. Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux 2ième édition 1997. Who/TB/97.220 (consulter 22 juin 2019 à 21h41)
22. Girard PM, Katlama CH, Pialoux G. VIH Edition 2004: 229p (consulter le 22 juin 2019 à 23h50)
23. Pouabe R. Résultats comparés de la radiographie thoracique et de la bacilloscopie dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire. Thèse médecine Bamako 2000.
24. Atlas. Diagnostic de la tuberculose intra-thoracique chez l'enfant. [www.iatld.org/atlas diagnostic fre2](http://www.iatld.org/atlas_diagnostic_fre2) (consulter 24 juin 2019, 19:40).
25. PNLT. Guide technique pour les personnels de santé 1999 (consulter le 24 juin 2019 à 21h43)
26. PNLT. Guide technique pour le personnel de santé. 2ème édition 2006 (consulter le 25 juin 2019 à 01h03)
27. www.allodocteurs.fr/tuberculose/plevre/maladie (consulter le 25 juin 2019 à 10h24)
28. Touré O Nafissatou. Contribution à l'étude des facteurs de risque de survenue d'une tuberculose a bacilloscopie négative. Thèse médecine Dakar 2000.
29. Diallo S Evaluation de la mise en œuvre du traitement antituberculeux en commune V du district de Bamako Thèse de médecine, Bamako 2006 n°45, n°46, n°47, n°48.
30. Dembélé Jean P. Aspect épidémiologique de la tuberculose pulmonaire à microscopie positive au Mali pendant la décennie 1995-2004 Thèse de médecine, Bamako 2005, n°198 ; n°53-57.
31. Bercion R, Kuaban C Résistance initiale aux antituberculeux à Yaoundé, Cameroun en 1995. Int J. Tuberculose Lung Dis 1997 ; 1(2) :110-114.
32. Yarro F. Facteurs associés à l'observance du traitement antituberculeux dans la zone sanitaire de Comé au Bénin. Thèse IRSP Bénin 2007. 54P.
33. OMS. Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments [Internet]. Available from : www.who.int/medcinedocs/pdf/s6165f/s6165f.pdf

34. Effets indésirables médicamenteux [Internet]. [cited 2016 Mar 10]. Available from : http://www.uvp5.univparis5.fr/WIKINU/docvideos/IfsiiGrenoble_1011/villier_celine_p01/index.htm
35. Présentation “ Les effets indésirables médicamenteux Dr SALHEL. “[Internet]. [Cited 2016 Mar 10 9:20:08]. Available from : [http : slideplayer.fr/slide/1670903/](http://slideplayer.fr/slide/1670903/)
36. Bannwart B. Critères d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Rev Rhum Monogr. 2010 Apr ; 77(2) : 173-5.
37. Dr Benjelloun Rajae. METHODE D'IMPUTABILITE FRANCAISE [Internet]. [Cited 2016 Mar 13 21 :09 :46]. Available from : http://www.who.int/medecines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/2imputabilitefr.pdf
38. Ibrahim L Coulibaly les effets secondaires des médicaments antituberculeux chez les personnes co-infectées par la tuberculose/VIB 2007-2008.
39. Micheal M. Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégau [Internet]. Centre Régional de pharmacovigilance du Nord-pas-de-calais. 2014 Cited 2016 Mar 13]. Available from : <http://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/>
40. Balla Guindo étude l'observance du traitement antituberculeux dans le district sanitaire de Yanfolia du 1^{er} Janvier 2007 au 30 Septembre 2008.
41. Sokoudjou P. Co infection Tuberculose /VIH au Bénin : aspect clinique et Thérapeutique Thèse Med, Cotonou, 2001.

ANNEXES

Fiche d'Enquête

Date _____ Fiche n° _____

Nom _____ Prénom _____ N° de téléphone :

Age _____

Niveau Scolaire

Scolarisée.....Fondamental /____/ Lycée /____/Université /____/

Ecole coranique/medersa / _____ / Autre/ _____

Non Scolarisée.....Alphabétisée : Oui /____/ Non /____/

Situation matrimoniale.....Mariée /____/ - Concubinage /____/ -Célibataire /____/

Divorcée /____/ veuf(e) /____/ Autre /____/

Fumez-vous de la cigarette ? OUI/____/ NON/____/

Si oui, précisez le nombre de cigarette par jour : _____

Quelle forme de tuberculose avez-vous ?

- Pulmonaire /____/
- Extra-pulmonaire /____/
- Co-infection ,si oui /____/
- VIH /____/ Diabète /____/ Autre /____/

Buvez-vous de l'alcool

Oui /____/ Non /____/

Si oui, précisez le nombre le verre que vous buviez par jour : _____

Depuis quand souffrez-vous de maladie ?.....

Etes-vous rentrez en contact avec une personne atteint de cette maladie ? Oui/____/

Non/____/

connaissez-vous la gravité de votre maladie ? Oui /____/ Non /____/

A part la tuberculose, avez-vous d'une maladie nécessitant un traitement quotidien ?
(ex: Sida, drépanocytose, épilepsie, diabète, hypertension artérielle, asthme, autre...) oui
/____/ non/____/

Si oui, citez la pathologie ainsi que le traitement éventuel que vous avez pour cette pathologie
:

faites-vous un suivi médical pour cette autre maladie ? chez le médecin traitant : Oui
/____/ Non/____/ Si oui, combien de fois par an environ ?

Hormis la tuberculose, vous arrive-t-il de prendre des médicaments que vous avez dans
votre armoire à pharmacie sans avis médicale au préalable ?

- jamais/___/- très souvent /___/ - rarement/___/

Avant de prendre un médicament que vous avez dans votre armoire pharmacie lisez-vous la notice attentivement.

- jamais/___/- très souvent /___/ - rarement/___/

Avez-vous déjà été hospitalisée à cause de la tuberculose ? oui/___/- non/___/

- si oui, pourquoi?

Prenez-vous correctement vos médicaments délivrés par le programme national de lutte contre la tuberculose. Oui/___/ Non/___/

Au cours de votre traitement avez-vous ressenti des effets indésirables ? Oui /.... / Non /.... / **Si oui , a quel moment avez-vous constaté ça :**

Est-ce durant les quatre premiers mois de traitement ? Oui/.... / Non/.... /

Si oui les quelles :

Est-ce durant les deux derniers mois de traitement ? Oui /.... / Non /.... /

Si oui les quelles :

Avez-vous constaté une amélioration de votre état de santé du début du traitement à nos ? oui /___/ non /___/

Si non ,fait moi part de ce qui ne va pas :

Fiche de suivi des patients

Ces questions à connaitre seulement les effets indésirables liés aux ATB chez les patients tuberculeux au cours de leurs traitements.

Avez-vous ressentis des effets indésirables à la fin du traitement

.....

Si oui les quels ?.....

Excusez-moi pour tout ce temps perdu et pour toutes ces questions, passez une agréable journée et merci de votre compréhension.

FICHE SIGNALÉTIQUE :

Nom : Traoré

Prénom : Koniba

Titre de la thèse : Etudes des événements indésirables des antituberculeux dans le district sanitaire de kati.

Année universitaire : 2020-2021

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : République du Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine de Pharmacie et d'odontostomatologie de Bamako.

Secteur d'intérêt : Toxicologie, Bactériologie, Autorités administratives chargées d'élaborer les politiques de prises en charge de la tuberculose.

Résumé : La déclaration de la politique nationale de la lutte contre la tuberculose recommande d'assurer la gratuité des soins et des médicaments antituberculeux à toutes les malades ayant besoin d'un traitement sans distinction aucune. Ce travail a été initié afin d'obtenir des informations objectives sur le traitement antituberculeux au centre de santé de Kati.

Il s'agissait d'une étude prospective transversale portant sur les événements indésirables des médicaments antituberculeux sur une période de 12 mois allant d'Aout 2018 à Juillet 2019 dans le district sanitaire de Kati.

Durant cette étude nous avons trouvé 50 cas de tuberculeux suivi dans le district sanitaire de Kati. La tranche prédominante d'âge était 20-40 avec un taux de 46%, l'atteinte masculin était la plus représentée avec un taux de 72%, l'ethnie le plus touché était les bambaras soit 52%, les patients qui résidaient à Kati était les plus marqués avec un taux de 46% et les non scolarisés étaient les plus représentés soit 32%.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens 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 les 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 !