

01M06

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE- UN BUT- UNE FOI

UNIVERSITE DU MALI

Direction Nationale de l'Enseignement Supérieur

Année : 1999-2000

N°.....6.....

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

TITRE

<p>ETUDE DES EFFETS SECONDAIRES DES MEDICAMENTS ANTITUBERCULEUX DANS LES SERVICES DE MEDECINE INTERNE DE PNEUMO PHTISIOLOGIE DE L'HOPITAL NATIONAL DU POINT G A BAMAKO</p>

THESE

Présentée et soutenue publiquement le
devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali

**Par
Seydou Amara DICKO**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président :

Pr Mahamane Kalil MAIGA

Membres :

Dr Djankine KAYENTAO

Co-Directeur

Dr Idrissa AH CISSE

Directeur

Pr Hamar A TRAORE



ADMINISTRATION

DOYEN : MOUSSA TRAORE - PROFESSEUR
1^{ER} ASSESSEUR : AROUNA KEITA - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE
2^{ME} ASSESSEUR : ALHOUSSEYNI AG MOHAMED - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE
SECRETAIRE PRINCIPAL YENIMEGUE ALBERT DEMBELE - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE
AGENT COMPTABLE : YEHIHA HIMINE MAIGA - CONTROLEUR DE TRESOR

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Aliou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie, Chef de D.E.R.
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aïssata SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique

5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY
Mr Mahamadou A. THERA

Hématologie
Parasitologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY
Mr Mamadou K. TOURE
Mr Mahamane MAIGA
Mr Baba KOUMARE
Mr Moussa TRAORE
Mr Issa TRAORE
Mr Mamadou M. KEITA

Médecine Interne
Cardiologie
Néphrologie
Psychiatrie, Chef de DER
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE
Mr Bah KEITA
Mr Boubacar DIALLO
Mr Dapa Aly DIALLO
Mr Somita KEITA
Mr Hamar A. TRAORE
Mr Moussa Y. MAIGA

Pédiatrie
Pneumo-Phtisiologie
Cardiologie
Hématologie
Dermato-Leprologie
Médecine Interne
Gastro-entérologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Abdel Kader TRAORE
Mr Mamadou DEMBELE
Mr Mamady KANE

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE
Mr Bougouzié SANOGO
Mr Saharé FONGORO
Mr Bakoroba COULIBALY
Mme Tatiana KEITA
Mr Kassoum SANOGO
Mr Seydou DIAKITE
Mme Habibatou DIAWARA
Mr Dlinkiné KAYENTAO
Mme TRAORE Mariam SYLLA
Mr Mamadou B. CISSE
Mr Arouna TOGORA
Mme SIDIBE Assa TRAORE
Mr Siaka SIDIBE
Mr Adama D. KEITA

Psychiatrie
Gastro-entérologie
Néphrologie
Psychiatrie
Pédiatrie
Cardiologie
Cardiologie
Dermatologie
Pneumo-Phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Psychiatrie
Endocrinologie
Radiologie
Radiologie

5. ASSISTANT

Mr Cheick Oumar GUIINTO

Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

Mr Boubacar Sidiki CISSE Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA Matière Médicale
Mr Ousmane DOUMBIA Pharmacie Chimique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum HAIDARA Législation
Mr Elimane MARIKO Pharmacologie, **Chef de D.E.R.**

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Drissa DIALLO Matières Médicales
Mr Alou KEITA Galénique
Mr Ababacar I. MAIGA Toxicologie
Mr Yaya KANE Galénique

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA Santé Publique, **Chef de D.E.R.**

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAIGA Santé Publique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yanick JAFFRE Anthropologie
Mr Sanoussi KONATE Santé Publique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE Santé Publique
Mr Adama DIAWARA Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique
Mr Massambou SACKO Santé Publique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Bakary Y. SACKO	Biochimie
Mr Sidiki DIABATE	Bibliographie
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Arouna COULIBALY	Mathématiques
Mr Mamadou Bocary DIARRA	Cardiologie
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie Médicale

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. A.E. YAPO	BIOCHIMIE
Pr. M.L. SOW	MED. LEGALE
Pr. Doudou BA	BROMATOLOGIE
Pr. M. BADIANE	PHARMACIE CHIMIQUE
Pr. Babacar FAYE	PHARMACODYNAMIE
Pr. Eric PICHARD	PATHOLOGIE INFECTIEUSE
Pr. Mounirou CISSE	HYDROLOGIE
Dr. G. FARNARIER	PHYSIOLOGIE

DEDICACE

A la mémoire de mon père Feu **Ammara HAFIZOU** :

Nous avons passé peu de temps ensemble. Cependant tes souvenirs restent encore vivace dans ma mémoire. Je sais que tu continues à guider mes pas dans le bon sens.

Dors en paix cher père.

A la mémoire de ma mère Feue **Mariama OUMAROU** :

Jeune tu m'as confié à ton père pour faire l'école et en même temps s'occuper de mon éducation. Tu nous as quitté tôt à un moment où nous avons besoin de toi. Tes sages conseils seront gravés en lettre d'or dans ma mémoire.

Que **ALLAH** t'accorde sa grâce et son paradis.

A notre petite maman **Mariam DICKO** à qui je souhaite longue vie.

A mon grand père Feu **Oumarou Adama** pour l'éducation que j'ai reçu de toi, pour m'avoir obligé le plus souvent à partir pour l'école.

Que ton âme repose en paix.

A ma grande mère **Houna HANAKOUKOU** pour ton amour, ta tendre affection que tu n'as jamais cessé de me porter.

A mon oncle **Mahmoudou Oumarou** je n'oublierai jamais tout ce que tu as fait pour moi à mon jeune enfant.. Je te resterai reconnaissant.

A mes frères et sœurs :

- Mohamed Amara DICKO
- Abdoul Aziz DICKO
- Mohamed El Bachar DICKO
- Ahmed El Mekki DICKO
- Boubacar DICKO
- Mohamed Hamidou DICKO
- Mme DICKO Leïla, Houna, Koumba, Aïcha
- Et tous mes frères et sœurs non cités ici.

Pour l'attention, l'amour, le soutien moral, matériel et financier.

Puisse **ALLAH** renforce d'avantage nos liens.

A mes belles sœurs : Mme DICKO Atta, Mme DICKO Néné...

A mes oncles, tantes, neveux, nièces.

A mes cousins et cousines.

A Ahmadou A DICKO « Directeur » et famille pour tout ce que vous avez fait pour moi et à toute la communauté gabéroise.

A Abdoul Karim DIALLO et famille pour l'accueil et l'attention dont j'ai bénéficié quand j'étais venu à Bamako.

A Feu Arbouna MAIGA et Famille:

Vous avez été pour moi un père, votre décès a créé un grand vide dans la ville de Gao. Vos sages conseils ne seront jamais oubliés.

Que ton âme repose en paix.

Aux familles de Gabéro, des SIDIBE, BAZY, BARA.

Remerciements

REMERCIEMENTS

Je remercie très sincèrement :

- Ahmadou H DICKO, Kaffa DICKO, Sambah, Yoro BELLO, Attaher, Kaga, Mohamed Yéhiya DICKO, Abdou S DICKO, Ahmadou M MAIGA, Abdoulaye Y DICKO.

- Inhaye AG Mohamed : Pour son soutien inestimable dans la réalisation de ce travail.

- Alhassane Mahmoudou : les années que nous avons passés ensemble m'ont fait découvrir en toi un homme solidaire, amicale et fraternel. Merci de ton aide sans faille, je te souhaite beaucoup de courage.

Que notre amitié persiste longtemps.

- Dr CISSE Idrissa A.H : C'est grâce à vous que je suis en médecine interne, ce travail est la vôtre.

Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

- Pr Hamar A TRAORE : pour m'avoir accepté dans son service , pour tout ce qu'il à fait pour moi.

Cher Maître veuillez accepter mon profond respect.

- A mes aînés médecins particulièrement : Dr Boubacar DICKO, Dr Modibo DICKO, Dr Abdrahmane DICKO, Dr Daouda DICKO, Dr Safi DICKO pour l'encouragement dans l'apprentissage de ce noble métier.

- A mes aînés de la médecine interne

- A mes collègues de l'ENMP particulièrement: Aïchatou Mahmoudou, Abdoulaye Choïbou, Sagadatou MAIGA, Moussa KANTE, Ousmane DIARRA. N'golo BAGAYOKO, Amagoulou DOLO.....

- A mes collègues de la médecine interne : Boniface FOMO, Celestin AYANGNA, Demba TRAORE, Fally SECK. Hamidou Aldjouma, Joëlle MOUAHA, Madani LY, Scydou DIABATE.

Pour l'entraide et les échanges de connaissance.

- A tous mes cadets de la FMPOS : Zeinabou SIDIBE, Yéhia DICKO, Mohamed Ibrahim, Moussa DICKO, Abdourhamane SIDIBE, Maïmouna SIDIBE, Hamidou Albachar, Abdoulaye Yorohouna, Haja DICKO, Mahamadou IBRAHIM, Youssouf SIDIBE, Mohamed Ousmane DICKO.
- A mes cadets des régions du nord.
- A mes cadets de la médecine interne : Alhassane Mahmoud, Seybou DIALLO, Makan SIDIBE, Mohamed MAIGA, Ibrahim ALKAMISS, Halimatou TOURE, Alou COULIBALY, Sory SANGARE, Faneké DEMBELE, Ladji SACKO, Bourry BARRY, Albar Ould Baba Cheick, Garan DABO, Sinaly THERA, Scholastique TCHOMBOU, Gaoussou KONE, Aboubacar SADOU, Valery, Maïmouna BATHILY.

Courage et bonne chance.

- A tous mes amis d'enfance, du I..P.K et de l'E.N.M.P.

- A nos maîtres encadreurs

Pr Hamar A TRAORE

Pr Dapa A DIALLO

Dr Mamadou DEMBELE

Dr SIDIBE Assa TRAORE

Dr Idrissa A H CISSE

Dr Abdoul Kader TRAORE

Dr C.T DIOP

Dr M BABY

Nous avons reçu de vous une formation solide, nous ferons tout pour être à la hauteur de vos espérances.

- Aux majors et autres infirmier (e)s de la médecine interne pour la collaboration franche.
- Aux Dr D KAYENTAO, Dr S DIALLO, Dr M'BAYE, Dr CISSOKO et les majors de la pneumo-ptisiologie pour les facilités qu'ils m'ont accordé.
- Au Doyen de la Faculté Pr Moussa TRAORE
- A tous le corps professoral et administratif.
- A monsieur Boubacar DIALLO (Bibliothèque O.M.S Bamako).
- A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

Aux membres du
jury

Professeur **Mahamane Kalil MAIGA**

Professeur de Néphrologie, spécialiste en médecine interne, diplômé en santé publique, chargé de cours de néphrologie à la FMPOS, chef de service de la néphrologie à l'Hôpital du Point G.

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Votre esprit de chercheur et de formateur, votre rigueur scientifique, votre amour pour le travail bien fait font de vous un exemple à suivre.

Veillez accepter cher maître l'expression de toute notre admiration et notre grand respect.

A notre maître et juge

Docteur **Diankiné KAYENTAO**

Assistant chef de clinique en pneumo-phtisiologie, chargé de cours de pneumologie à la FMPOS, chef de service de la pneumo-phtisiologie à l'Hôpital du Point G.

Nous vous remercions vivement de bien accepter de juger ce modeste travail.

Nous avons toujours été accueillis avec courtoisie chaque fois que nous sommes présentés dans votre service.

Nous avons admiré votre simplicité, votre disponibilité. Vos conseils et suggestions ont permis d'améliorer ce travail.

Veillez recevoir cher maître l'expression de notre profond respect.

A notre maître et co-directeur

Docteur Idrissa Ahmadou CISSE

Spécialiste en dermato-vénérologie ; spécialiste en allergologie, maladies tropicales et parasitaires, diplômé d'endoscopie digestive.

Nous sommes très honorés de la confiance que vous nous faites en nous confiant ce travail.

Vous êtes pour nous un grand frère ce qui explique certainement l'attachement et la sympathie que vous avez toujours manifesté à notre égard.

Vos qualités de chercheur infatigable, votre ardeur au travail, votre disponibilité permanente, votre franchise font de vous un maître admiré par ses élèves.

Veillez accepter cher maître l'expression de notre gratitude et notre attachement indéfectible.

A notre maître et Directeur de thèse

Professeur Hamar A TRAORE

Maître de conférence agrégé en médecine interne ; chargé de cours de thérapeutique, rhumatologie et sémiologie médicale à la FMPOS ; chef de service de la médecine interne de l'Hôpital du Point G.

Vous nous avez guidé depuis l'élaboration du protocole jusqu'à la fin de l'étude.

Notre séjour en médecine interne nous a permis de découvrir votre grande expérience médicale, votre rigueur scientifique, vos connaissances larges et d'actualités, votre simplicité qui font de vous un maître respecté et respectable.

Nous laissons en vous l'image d'un maître généreux et soucieux de la formation de ses élèves.

Nous avons reçu un excellent encadrement. Vous êtes pour nous un exemple à suivre.

Permettez nous cher maître de vous adresser l'expression de notre vive reconnaissance et notre respect profond.

ABBREVIATIONS

AAS : Acide acétyl salicylique
ADN : Acide désoxyribonucléique
Ag HBS : Antigène de surface de l'hépatite virale B.
ALAT : Alanine aminotransférase
ASAT : Aspartate aminotransférase
ASP : Abdomen sans préparation
BAAR : Bacille acido-alcool-résistant
BK : Bacille de Koch
CD4 : Lymphocytes TCD4(Classe de différenciation)
E : Ethambutol
gGT : Gamma-glutamyl-transférase
H : Isoniazide
INH : Isoniazide
IDR : Intradermoréaction
IOTA : Institut d'Ophtalmologie Tropicale Africaine.
IRM : Imagerie par résonance magnétique.
IR : Insuffisance rénale
LCR : Liquide céphalo-rachidienne
NFS : Numération formule sanguine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAS : Acide para-aminosalicylique
PCR : Polymerase chain reaction
PNLT : Programme national de lutte contre la tuberculose
R : Rifampicine
S : Streptomycine
TB : Tuberculose
TP : Tuberculose pulmonaire
Tp : Taux de prothrombine
TEP : Tuberculose extrapulmonaire
UIV : Urographie intraveineuse
UICT : Union Internationale Contre la Tuberculose
VS : Vitesse de sédimentation
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
Z : Pyrazinamide.

SOMMAIRE

Page		
I-	INTRODUCTION.....	1
II-	GENERALITES.....	3
III-	MALADES ET METHODES.....	23
III-1	Patients.....	23
III-2	Méthodes.....	23
III-3	Ethique.....	24
IV	RESULTATS.....	25
IV1	Résultats généraux.....	25
IV2	Données socio- démographiques.....	27
IV3	Traitement.....	28
IV4	Données cliniques.....	28
IV5	Données biologiques.....	30
IV6	Traitement symptomatique.....	31
V	COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS.....	33
VI	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	39
VII	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	41
	ANNEXES	

I. INTRODUCTION ET OBJECTIFS:

La tuberculose est une maladie infectieuse due au bacille de Koch. Elle constitue un réel problème de santé publique.

Le 1/3 de la population mondiale en souffre chaque année occasionnant 3 millions de décès (1, 2).

Elle tue un adulte sur cinq dans le tiers monde. Sa recrudescence de nos jours est essentiellement imputable au VIH dont elle est associée dans 50 % des cas surtout en Afrique sub-saharienne (1).

L'incidence annuelle au Mali est estimée à 180 pour 100 000 habitants (14 400 nouveaux cas par an) (3).

Guérir la tuberculose aujourd'hui est une chose possible à condition de satisfaire aux préalables suivants :

- un choix judicieux des antibiotiques efficaces (l'antibiogramme est un idéal).
- une association correcte d'au moins trois de ces antibiotiques
- une bonne observance du traitement
- une bonne tolérance et la prise en charge des intolérances au cours du traitement.

Les effets secondaires du traitement antituberculeux sont très polymorphes, et leur délai de survenue est très variable.

L'immunodépression semble influencer l'incidence des accidents.

OKWERA et JOHSON(4) en Ouganda concluaient aussi que l'immunodépression majeure est un facteur aggravant les risques d'intolérance au cours du traitement antituberculeux.

KUABAN et al (6) à Yaoundé (Cameroun) confirmaient l'incidence élevée des réactions surtout cutanées chez les séropositifs traités aux antituberculeux.

En Asie Nasser et al (5) n'ont pas trouvé de corrélation entre les effets secondaires des antituberculeux et la race.

Le portage chronique d'Antigène HBS est moins spécifique dans les réactions imputables aux antituberculeux lorsque l'âge est inférieur ou égal à 35 ans.

Ce constat est rapporté par HWANG et al (7).

Au Mali aucune étude n'a été consacrée aux seuls effets secondaires des antituberculeux bien qu'ils ne sont pas rares dans la pratique courante. Ceci a motivé notre travail.

Nos objectifs sont :

Objectif général :

- Evaluer les effets secondaires des antituberculeux dans les services de médecine interne et de pneumo-phthysiologie.

Objectifs spécifiques :

- Décrire les effets indésirables cliniques et biologiques chez nos malades en traitement

- Evaluer la pertinence et l'efficacité des éléments du suivi biologique (transaminases, uricémie) et cliniques (subictère, ictère, paresthésie, arthralgies...)

- Proposer une prise en charge simplifiée des principaux effets secondaires répertoriés.

GENERALITES

II. GENERALITES

III - Définition de la tuberculose :

La tuberculose est une maladie infectieuse due à une mycobactérie acido-alcoolo- résistante, aérobic strict, communément dénommée bacille tuberculeux. La variété la plus répandue est le bacille de type humain, *Mycobacterium tuberculosis*. Dans les régions d'élevage, les bovidés peuvent être infectés par une autre variété, *Mycobacterium bovis* transmissible à l'homme.

En Afrique, on a identifié chez l'homme un bacille de type intermédiaire *Mycobacterium africanum*, dont la pathogénicité est la même que celle de *Mycobacterium tuberculosis*(8).

La transmission se fait essentiellement par contamination aérienne(aérosols de gouttelettes de FLUGGUE) et accessoirement digestive,(*M. bovis*) (8).

III2 - Epidémiologie :

En 1990, l'OMS a estimé à 1,7 milliard le nombre de personnes qui sont infectées par le bacille tuberculeux dans le monde .Parmi les sujets infectés, 25% se trouvent en Asie du Sud-Est , 22% en Chine, 22% en Europe ,Amérique du Nord, Japon , Australie et Nouvelle Zélande , 10% Afrique , 10% dans le Pacifique Occidental ,7%en Amérique Latine et 3% en Méditerranée Occidentale (9).

L'incidence des nouveaux cas était de 8 millions en 1992. Le taux le plus élevé se trouve en Afrique (220/100.000 hts) contre 17/100.000 hts en France (9).

L'estimation faite par l'O.M.S. est d'environ 3 millions de décès par tuberculose en 1992. Près de un million serait survenu en Asie du Sud-Est, 700.000 en Afrique , contre 40.000 décès seulement dans l'ensemble des pays industrialisés. Malgré le traitement dont on dispose la tuberculose reste la cinquième cause de décès dans le monde par maladie contagieuse , la première due à un seul agent infectieux. Elle représente 26% des morts évitables survenant dans les pays en développement .

L'infection VIH a un impact important sur l'épidémiologie de la tuberculose. Le nombre de personnes doublement infectées par le VIH et la tuberculose a été estimé à 4 millions dont près de 80% vivent en Afrique (9) .

Dans plusieurs pays d'Afrique sub-saharienne, 30 à 70 % des personnes atteintes de tuberculose sont séropositives au VIH(9).

Au Mali, en 1997 on estime que l'incidence annuelle des nouveaux cas de tuberculose est de 80 pour 100.000 habitants la moyenne nationale (10).

En 1992, 12,7 % des tuberculeux étaient séropositifs au VIH1 et ou VIH2, contre 45 % à Abidjan en 1993 (11, 12, 13).

II3 - Diagnostic de la tuberculose :

II3-1- La tuberculose pulmonaire (TP) :

La tuberculose pulmonaire est la localisation la plus fréquente, 80 à 90 %. Elle est la plus incriminée dans la dissémination du bacille tuberculeux.

Elle est le résultat soit d'une surinfection exogène à partir de sujets contagieux ou d'une réinfection endogène (14).

II3-1-1. Les manifestations cliniques :

Les symptômes les plus fréquents sont : une toux productive de plus de deux semaines, une hémoptysie, une perte de poids importante.

Le malade peut également présenter : une douleur thoracique, un essoufflement, une fièvre, une hypersudation nocturne, une asthénie et une anorexie (10, 15).

II3-1-2. Le diagnostic : Il repose sur la mise en évidence du bacille tuberculeux dans les crachats ou dans les prélèvements broncho-alvéolaires sous endoscopie, la positivité de l'IDR, la notion de contagement tuberculeux et l'efficacité du traitement spécifique sont des arguments dits indirects (14).

La radiographie du thorax peut mettre en évidence : une opacité parenchymateuse prédominant aux lobes supérieures ; des nodules de taille variable ; des calcifications tardivement .La radiographie peut être normale.

II3-2. La tuberculose miliaire :

Elle correspond à la dissémination hématogène du bacille vers les différents organes (poumons, reins, foie, méninges, péricarde) (14).

L'incidence des miliaires a augmenté avec le VIH .

L'infection provoque la constitution de multiples granulômes de la taille d'un grain de mil (miliaire).

La miliaire est marquée par : une dyspnée plus ou moins sévère, des signes neuroméningés (céphalées, obnubilation coma), des douleurs thoraciques, abdominales. Une fièvre au long cours est souvent le seul signe d'appel (16).

La radiographie de thorax montre des images typiques d'opacités micronodulaires de 1-2 mm disséminées régulièrement dans les deux champs pulmonaires dans 80% des cas (17).

La recherche de BAAR dans les sécrétions bronchiques, les biopsies des tissus infectés, les cultures (sang, liquides, urines) sur milieu spécialisés permet le diagnostic.

L'IDR et l'examen direct sont souvent négatifs (18).

II3-3. La tuberculose extra - pulmonaire (TEP) :

Elle représente 10 à 20 % de l'ensemble des cas de tuberculose répertoriée.

Au Mali, elle représente 12% des cas de tuberculose en 1979 (19) et 46,8% en 1997(20). Cette forme a un rôle très peu prépondérant dans la transmission de la maladie.

II3-3-1. La tuberculose ganglionnaire :

C'est la localisation la plus fréquente, 25% des TEP (17). Au Mali, elle représente 14,50% des TEP, deuxième localisation (20) ; trois fois plus fréquente chez les sujets VIH positifs. Elle est très fréquente en milieu tropical, et touche surtout les enfants et les adultes jeunes.

Des adénopathies médiastinales et hilaires de taille modérée peuvent s'observer. En périphérie les adénopathies sont surtout cervicales puis axillaires et inguinales, initialement fermes, mobiles puis fixes réalisant souvent un conglomérat de plusieurs ganglions. La fistulisation laisse échapper un pus blanchâtre contenant de nombreux BAAR à l'examen direct : le caséum (8).

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de bacilles à travers la biopsie ganglionnaire et la cytologie.

II3-3-2. La pleurésie tuberculeuse :

Deuxième localisation par sa fréquence 20% des TEP(17) . Au Mali TOGOLA (20) trouve 71,7% des TEP la première localisation .Elle est le plus souvent secondaire à une infection pulmonaire ou par voie hématogène. Elle peut être uni ou bilatérale isolée ou associée à l'atteinte d'autres séreuses, à une tuberculose pulmonaire.

Le liquide est jaune citrin, sérofibrineux, riche en lymphocytes. Le bacille de Koch, recherché par l'examen direct ou la culture est rarement retrouvé. Les méthodes d'amplifications génétiques semblent augmentées la sensibilité et la spécificité des examens bactériologiques classiques (21).

La biopsie pleurale permet le diagnostic si elle montre le granulôme tuberculeux. La culture de la biopsie est positive dans 50 % des cas.

L'efficacité du traitement anti - tuberculeux plaide en faveur du diagnostic.

II3-3-3. La tuberculose uro - génitale :

Elle représente 16 % des TEP, troisième rang par sa fréquence (17).

L'atteinte mixte urinaire et génitale est fréquente.

Le rein est atteint par voie hématogène, à partir des granulômes glomérulaires puis la maladie gagne l'arbre urinaire secondairement.

Le diagnostic est évoqué systématiquement au cours d'une autre localisation tuberculeuse ou devant une leucocyturie aseptique, des infections urinaires récidivantes, une cystite.

L'urographie intraveineuse peut montrer des lacunes calicielles, un rétrécissement des calices ou du pyelon, des sténoses urétérales, un rein muet, un aspect irrégulier du contour vésical. La recherche de bacille de Koch dans les urines est rarement positive. La culture sur milieu classique ou par des méthodes de respirométrie radiométrique (BACTEC) plus rapide donne le diagnostic de certitude.

Chez l'homme la localisation peut se faire au niveau de l'épididyme par voie hématogène puis gagne le testicule, la prostate, les vésicules séminales et l'urètre. Le diagnostic repose sur la biopsie chirurgicale.

Chez la femme elle est responsable de 10% des cas de stérilité dans les pays en développement et 1% dans les pays industrialisés. Les organes touchés sont : les trompes, les ovaires, l'endomètre. Le diagnostic est fait par la biopsie à l'occasion de stérilité (8, 22).

II3-3-4. La tuberculose ostéoarticulaire :

Elle représente la quatrième localisation, 12% des TEP (17). TOGOLA (20) au Mali en a trouvé 5% des TEP.

La spondylodiscite tuberculeuse ou mal de Pott est l'atteinte d'une ou plusieurs vertèbres par voie hématogène. Elle provoque une atteinte du disque et du corps vertébral avec abcès froids paravertébraux responsables de déformation rachidienne en fuseaux.

Les symptômes sont : des douleurs radiculaires ou vertébrales, une raideur rachidienne localisée, une protrusion postérieure, une gibbosité, une marche d'escalier à la palpation.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du BK au niveau de la nécrose vertébrale par ponction ou abord chirurgical.

La radiographie du rachis montre : des lacunes centro-somatiques ou des bords antérieurs des vertèbres, des pincements discaux, l'effondrement en coin des vertèbres, des appositions périostées et des blocs osseux.

Le scanner, la scintigraphie osseuse, l'IRM possèdent une meilleure sensibilité que la radiographie standard.

Les hanches et les genoux sont atteints habituellement. L'atteinte de la hanche ou coxalgie avec coxarthrite représente un quart des ostéo-arthrites tuberculeuses.

En général, l'atteinte est asymétrique ou monoarticulaire.

Au niveau des os plats on observe une tuméfaction des parties molles et parfois une fistule en regard de la lacune arrondie bordée d'une zone floue de l'os ou d'ostéosclérose. Elle concerne surtout les zones hypervascularisées (la métaphyse, l'épiphyse).

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du bacille de Koch à l'examen direct ou à la culture et à la biopsie osseuse (8).

II3-3-5. La méningite tuberculeuse :

Elle occupe la première place par sa gravité, 2% des tuberculoses en France en 1994 ; elle représente 9% des TEP (17). Elle associe un syndrome méningé et un syndrome infectieux progressif et peu intense : fièvre, otalgies, vomissements, céphalées. La raideur méningée est moins nette qu'au cours des méningites purulentes. Il impose un fond d'œil et une ponction lombaire.

Le liquide est clair, lymphocytaire, riche en protéines et il y a une hypoglycorachie.

Le BK est rarement retrouvé à l'examen direct mais le plus souvent à la culture. La coexistence d'une autre localisation tuberculeuse (miliaire) est évocatrice (8).

II3-3-6. La tuberculose abdominale : ✕

L'incidence de la tuberculose abdominale a diminué dans les pays industrialisés, 5% des TEP(17). Elle est plus fréquente chez les sujets séropositifs au VIH (23, 24).

. La péritonite tuberculeuse : ✕

Elle est fréquente dans les pays en développement où elle touche les adultes jeunes, plus souvent les femmes jeunes. TOGOLA au Mali (20) trouve 5% des TEP, SACKO (25) 4,13% des localisations tuberculeuses et 3,32% dans une étude à l'hôpital du point G (26) contre 24% pour PICHARD (27) .

Une ascite isolée, sans œdème des membres inférieur, évoque la tuberculose en milieu tropical.

Le liquide est jaune citrin, sérofibrineux, riche en protides. Le bacille de Koch est rarement retrouvé à l'examen direct ou en culture.

L'IDR à la tuberculine est positive dans 2/3 des cas .

La laparoscopie montre des granulations miliaires sur le péritoine, parfois sur la capsule de Glisson ou des adhérences multiples. La biopsie des granulations est évocatrice lorsqu'elle met en évidence le granulôme tuberculeux (follicule de KOESTER) (28).

. La tuberculose hépatosplénique : ✕

Au Mali, MAIGA (29) retrouve 11,7 % pour les localisations hépatiques, 11,2% pour les localisations hépatospléniques pour CHEVASSUS (19).

Une hépatomegalie ou hépatosplénomégalie sont observées au cours d'une dissémination hématogène des miliaires.

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 rechercher le granulôme tuberculeux (30).

. La tuberculose intestinale (23, 8): ✕

Tout le tube digestif peut être atteint avec prédominance iléo-caecale.

L'iléon et le coecum sont souvent atteints primitivement par voie digestive, (ingestion des crâchats, *M. bovis*) ou par voie hématogène secondairement.

Les signes d'appels sont : une diarrhée chronique, des douleurs, un empatement ou une tumeur de la fosse iliaque droite, un syndrome occlusif, une fièvre au long cours, une anémie mégalo-blastique, une cachexie.

Le bacille de Koch est rarement retrouvé dans les selles mais la présence des calcifications à l'ASP des ganglions mésentériques est évocatrice.

L'IDR est le plus souvent positive.

Le lavement baryté peut montrer une rétraction du bas fond caecal, une sténose irrégulière, des encoches.

La colonoscopie peut montrer des ulcérations transversales, des pseudopolypes ;

La laparoscopie avec examen anatomopathologique confirme le diagnostic.

II3-3-7. La péricardite tuberculeuse: /

Il s'agit d'une localisation rare, 1% des TEP(17) . TOGOLA (20) au Mali trouve 1,9%

Les signes cliniques sont : une fièvre, un épanchement péricardique, un frottement péricardique, une douleur thoracique, une dyspnée. Elle s'associe à l'atteinte d'autres séreuses dans la moitié des cas. L'évolution se fait vers une péricardite constrictive

Le diagnostic repose sur la recherche de BK dans le liquide péricardique, la culture, et la biopsie péricardique (8).

II3-3-8. La tuberculose de la sphère ORL : <

Elle représente moins de 1% des TEP (17) le larynx est le plus atteint.

La laryngite tuberculeuse est suspectée devant : une dysphonie, une toux, une dysphagie haute. La biopsie permet le diagnostic.

II3-3-9. La tuberculose cutanée (8, 17): x

Les lésions sont dues au développement du BK dans la peau :

- le chancre cutané de primo - infection
- l'ulcère cutané localisé aux jonctions cutanéomuqueuses des orifices (versant semi-muqueux).
- La tuberculose verruqueuse
- Les lésions lupoides du visage
- La miliaire tuberculeuse cutanée.

Le diagnostic repose sur la recherche de bacille de Koch, la positivité de l'IDR et les biopsies cutanées.

II3-3-10. Les localisations rares (17): <

La tuberculose hématopoïétique : peut simuler une aplasie médullaire, une leucémie, se présente sous la forme d'une fièvre au long cours. Le bacille de Koch est recherché au myélogramme et aux hémocultures.

La tuberculose endocrinienne : L'atteinte des surrénales est fréquente avec l'infection VIH.

La tuberculose oculaire : uvéite, chorioretinite.

II3-4- La tuberculose et VIH :

L'infection par le *Mycobacterium tuberculosis* est extrêmement fréquente au cours du SIDA. Dans une étude de tuberculeux infectés par le VIH (18) 1/3 présente une tuberculose pulmonaire, 1/3 une TEP, 1/3 une TP et TEP. La Tuberculose est l'infection opportuniste la plus fréquente au cours du SIDA (31).

Au Mali (11) en 1992 12,7 % des tuberculeux étaient séropositifs au VIH, 43,9 % pour TOGOLA(20) contre 48,0 % à Abidjan (12)

Le tableau clinique revêt souvent des formes particulières : une altération de l'état général, la cachexie, la fièvre au long cours.

Les formes pulmonaires, 75 % des cas surviendraient plus volontiers avant le diagnostic de SIDA, tandis que les formes extra - pulmonaires seraient plus tardives avec un taux de CD4 nettement abaissé, elles représentent 25 à 30 % des cas. Le diagnostic repose sur la recherche de BAAR dans les crachats, les prélèvements broncho-alvéolaires, la culture et les biopsies.

L'IDR est le plus souvent négative. Le diagnostic de présomption est le plus fréquent(31, 32).

II3-5- Le diagnostic biologique (21, 18, 8):

Le diagnostic de certitude est bactériologique. Les bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) sont mis en évidence par l'examen direct après coloration ZIEHL-NEELSEN ou en fluorescence.

La culture sur milieu LOWEINSTEIN plus sensible permet l'identification des mycobactéries et la sensibilité aux antibiotiques. La respirométrie radiométrique ou BACTEC permet de détecter rapidement la croissance des mycobactéries en 8-14 jours .

Le sérodiagnostic de la tuberculose n'est actuellement pas suffisamment fiable pour être utilisé .

L'amplification au PCR de l'ADN des mycobactéries permettra peut être un diagnostic rapide et fiable .

L'anatomopathologie peut contribuer au diagnostic . Le follicule tuberculoïde et la nécrose caséeuse sont des arguments majeurs en faveur de la tuberculose.

II3-6 - L'évolution (8, 18, 33):

L'évolution sans traitement se fait en deux ans vers la mort dans 50 % des cas, 25 % guérissent spontanément, 25 % passe à la chronicité avec une extrême contagiosité.

II3-7 - Traitement :

II3-7-1 - But :

- Guérir et stériliser les malades
- Eviter la transmission de la maladie donc sa dissémination
- Diminuer la mortalité et la morbidité

II3-7-2 - Moyens :

Il s'agit de moyens médicamenteux.

II3-7-2-1 - L'Histoire (34, 3): ✓

Les traitements antituberculeux ont été lourds et souvent inefficaces durant les années 1950. Les moyens de ces traitements étaient :

Les séjours sanatoriaux prolongés, la chimiothérapie par les sels d'or ou le calcium parentéral, la thoracoplastie, le curage ganglionnaire, Le pneumothorax régulièrement entretenu, la lobectomie, la pneumectomie. Ces

traitements ont constitué des armes d'une efficacité inconstante dans la lutte contre une maladie dont le pronostic restait très réservé et sévère.

La découverte de la Streptomycine en 1944 a révolutionné le traitement de la tuberculose pulmonaire, notamment la granulie qui était mortelle dans tous les cas.

En 1952 l'introduction de l'Isoniazide s'est révélée très efficace et son association à la Streptomycine et au PAS a constitué l'un des premiers régimes de chimiothérapie tuberculeuse.

Le Pyrazinamide découvert en 1952 a contribué à écourter la durée du traitement antituberculeux.

L'Ethambutol date de 1961, il a été le mieux toléré des antituberculeux.

La Rifampicine en 1965, possède un excellent pouvoir bactéricide sur le *Mycobacterium tuberculosis*. Elle s'est révélée beaucoup plus puissante que tous ses prédécesseurs.

Son introduction a permis l'apparition de la chimiothérapie de courte durée.

L'incidence de la tuberculose avait diminué dans le monde grâce au progrès thérapeutiques.

Les années 1980 ont été celles de l'émergence de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV.)

La tuberculose est l'une des affections opportunistes redoutables et fréquentes au cours du SIDA.

Un traitement adéquat et adapté aux bacilles assure en effet une guérison certaine chez les immunocompétents.

II3-7-2-2. Les Médicaments antituberculeux essentiels « OMS »

En 1982 à Buenos - Aires (Argentine) la Commission du traitement de l'union internationale contre la tuberculose (U.I.C.T) à retenu six médicaments comme essentiels dans le traitement de la tuberculose (3).

a) Présentation des antituberculeux essentiels(8):

Tableau I : ISONIAZIDE

DCI	Isoniazide (NH)
Noms de spécialité	Rimifon*, Nicotibine* code OMS : H
Famille	Pyridine
Présentation orale	CP : 100 mg 50 mg
Présentation parentérale	IM, IV : 500 mg
Doses	5mg/kg/j
Mode d'action	Inhibe la synthèse des acides mycolique des parois des BK
Biotransformation	Acétylation hépatique (acétyleurs lents ou rapides) non inductible
PIC de concentration	2 H
Demi-vie	80 mn (acétyleurs rapides) 180 mn (lents)
Liaisons aux protéines	0
Excrétion	Urinaire en partie sous forme active biliaire inactivée
Diffusion	Plasma et tissus (LCR, placenta, lait)
Spectre antibactérien	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. kansasii</i> + <i>M. avium</i>
Contre indication	Insuffisance hépatique sévère début de grossesse, allergie

Tableau II : RIFAMPICINE

DCI	Rifampicine Code OMS : R
Spécialité	Rifadine* , Rimactan* , Rifoldin *
Famille	Rifamycine
Présentation orale	Gel 300 mg, sirop 100 mg
Doses	10-20 mg/kg/j (max : 600 mg/j)
Mode d'action	Inhibe la transcription
Biotransformation	Désacétylation hépatique (reste active)
PIC de concentration	2-3 h
Demi-vie	2 h
Liaison aux protéines	75-80 %
Excrétion	Biliaire
Diffusion	Bonne pénétration cellulaire (macrophages)
Spectre antibactérien	<i>M. marinum</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. leprae</i> , <i>M. kansasii</i>
Contre indication	Insuffisance hépatique, rétention biliaire, porphyries

Tableau III : Pyrazinamide

DCI	Pyrazinamide
Noms de spécialité	Pirilène * Tebrazid* Code OMS : Z
Famille	Pyrazine
Présentation orale	CP : 500 mg
Doses	25-35 mg/kg (2 g/j) adulte
Mode d'action	Bactéricide sur les bacilles intracellulaires Surtout en milieu acide
Biotransformation	En acide pyrazoïde et hydroxypyrazoïde
Pic de concentration	2 h
Demi-vie	6 h
Excrétion	Urinaire
Diffusion	Tous les tissus et intracellulaires (macrophages)
Spectre antibactérien	BK
Contre-indication	hépatopathie

Tableau IV : STREPTOMYCINE

DCI	Streptomycine
Spécialité	Streptomycine Diamant * CODE OMS : S
Famille	Aminoside
Présentation parentérale	1 g IM
Doses	1 g/j
Mode d'action	Inhibition de la synthèse protéique
Biotransformation	Pas de métabolisme
Pic de concentration	60 mn
Demi-vie	2,5 h
Liaison aux protéines	35 %
Excrétion	Urinaire, sous forme active
Diffusion	Diffuse dans le plasma, poumon, rein, bile, placenta, la bile, faible dans le LCR
Spectre antibactérien	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i>
Contre indication	Allergie, Grossesse, Myasthénie

Tableau V : ETHAMBUTOL

DCI	Ethambutol
Spécialité	Dexambutol* , Myambutol*
Code OMS :E	
Famille	Ethylènediamine
Présentation orale	CP : 250 mg, 500 mg, 400 mg
Présentation Parentérale	Perfusion : 500 mg
Doses	20 – 30 mg/kg/j
Mode d'action	Inhibe la synthèse des acides mycolitiques de la paroi des BK
Biotransformation	Hépatique 20 % métabolisé par l'alcool déshydrogénase
Pic de concentration	2 – 4 H
Demi-vie	6 H
Liaison protéines	25 %
Excrétion	Rénale
Diffusion	Plasma et tissus (poumons, LCR, placenta)
Spectre antibactérien	<i>M. bovis</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>kansasii</i> , <i>marinum</i>
Contre indication	Allergie

Tableau VI : THIACTAZONE

DCI	Thiacetazone
Spécialité	Thiacetazone* Code OMS : T
Famille	Thiosemicarbazone de l'aldéhyde para acétyl amino-Benzoïque
Présentation	CP 50 mg ou 150 mg
Doses adulte	2,5 mg :kg 150 mg/J chez
Mode d'action	bactériostatique
Biotransformation	Partielle
Pic de concentration	4 – 5 H
Excrétion (forme active)	Urinaire (20 % sous
Diffusion	Bonne diffusion tissulaire
Spectre anti bactérien	<i>M. tuberculosis</i>
Contre indication	Hypersensibilité à la thiacetazone et VIH

@ Associations

- Rifater* : 120 mg de rifampicine + 50 mg de isoniazide + 300 mg de Pyrazinamide.
- Rifinah* : 150 mg de rifampicine + 100 mg d'INH.
300 mg de rifampicine + 150 mg d'INH
- Diatébène* : 300 mg d'INH + 150 mg de thiacetazone.

b) - Effets secondaires des antituberculeux (10, 15, 35):

Tableau VII

Médicaments	Effets Secondaires courants	Effets Secondaires rares
<u>Isoniazide</u>	. Neuropathie périphérique par carence en vit B6 . Hépatite (surtout en association avec RH)	Convulsions, Pellagre Douleur articulaires, éruption cutanées, agranulocytose ; réactions lipoides.
<u>Rifampicine</u>	. Digestifs : anorexie, nausées, vomissements douleurs abdominales . Hépatite . Diminution de l'effet des contraceptifs oraux	Insuffisance rénale aiguë, choc, thrombopénie, éruption cutanée, colite pseudo-membraneuse ; pseudo-insuffisance surrénalienne
<u>Pyrazinamide</u>	. Douleurs articulaires par hyperuricémie . Hépatite	Troubles digestifs, éruptions cutanées, anémies sidéroblastiques
<u>Streptomycine</u>	. Lésion du 8è nerf crânien fonction auditive et ou vestibulaire (y compris pour le fœtus) . Lésions rénales	Eruptions cutanées
<u>Ethambutol</u>	. Névrite optique	Eruption cutanées Neuropathie périphérique arthralgies
<u>Thiacetazone</u>	éruptions cutanées ou cutanéomuqueuses	Hépatite agranulocytose

Prise en charge des effets secondaires des médicaments en fonction du symptôme

Tableau VIII

Effets Secondaires	Médicament probablement responsable	Prise en charge
--------------------	-------------------------------------	-----------------

Mineurs

Anorexie, nausées, douleurs abdominales	Rifampicine	Prendre les médicaments juste avant de dormir
Douleurs articulaires	Pyrazinamide	Aspirine
Sensation de brûlure dans les pieds	Isoniazide	Pyridoxine : 10 mg/j
Urines teintée en rouge-orangé	Rifampicine	Rassurer le malade

Majeurs

Prurit, rash cutanée	Thiacétazone (Streptomycine)	Arrêter les antituberculeux
Surdités (absence de cérumen à l'examen) Vertiges et nystagmus	Streptomycine	Arrêter streptomycine substitution par Ethambutol
Ictère (autres causes exclues)	La plupart des antituberculeux (H.R.Z)	Arrêter les antituberculeux jusqu'à la disparition de l'Ictère.
Vomissements et états confusionnels (suspicion hépatite médicamenteuse préictérique)	La plupart des antituberculeux	Arrêter les médicaments tester en urgence la fonction hépatique et TP (Taux de prothrombine)
Troubles visuels	Ethambutol	Arrêt
Troubles généraux, choc, purpura, I.R. aiguë	Rifampicine	Arrêt

Résumé de la prise en charge des effets secondaires des médicaments antituberculeux :

1- Les effets secondaires mineurs : Il provoque un inconfort faible et transitoire.

Ils répondent souvent à un traitement symptomatique ou une adaptation des doses thérapeutiques. Ils arrivent qu'ils persistent pendant toute la durée d'exposition aux médicaments (10).

a)- **Les arthralgies :** Elles sont induites par le Pyrazinamide (compétition de celle-ci avec l'élimination tubulaire de l'acide urique) sont le plus souvent soulagées par les antalgiques, les anti-inflammatoires (34).

b)- **Les neuropathies périphériques :** Elles sont carencielles, favorisées par une carence vitaminique préexistante. Elles surviennent sous Isoniazide, peuvent être traitées par l'adjonction de Pyridoxine 10 mg/jour (34).

c)- **Les troubles gastro-intestinaux** (nausées, vomissements, douleurs abdominales) : Ils doivent faire éliminer une hépatite (dosage des transaminases), une gastrite. S'ils sont banals il faut demander aux patients de fractionner la prise des médicaments.

2- Les effets secondaires majeurs : Ils peuvent constituer un grave danger

pour la santé et exige l'arrêt immédiat du médicament en cause (10).

a)- **L'hépatite médicamenteuse :** C'est l'effet secondaire majeur du traitement. Elle doit faire éliminer les autres causes d'hépatite (hépatite virale). Il faut interrompre le traitement. Une fois le problème hépatite disparu, on pourra souvent reprendre le même traitement (10). La surveillance doit être alors strict. Elle est clinique et biologique en milieu hospitalier.

b)- **Les réactions cutanées :** Elles dépendront de la prise ou non de Thiacetazone par le patient.

. Le schéma thérapeutique ne comporte pas de Thiacetazone :

- si le prurit apparaît, il faut essayer un traitement symptomatique : antihistaminique et observation,

- s'il apparaît une éruption cutanée il faut arrêter tous les médicaments, une fois la réaction disparue on reprendra le traitement à dose progressive tout en recherchant le médicament responsable. On reprendra le traitement sans ce produit que l'on remplacera si possible.

. Le Thiacetazone est d'utilisation peu fréquente :

Il est contre indiqué chez les sujets VIH+ à cause des réactions cutanées sévères qu'il provoque. Si un prurit apparaît avec ou sans réaction cutanée, il faut absolument arrêter le traitement et remplacer ce produit (10, 35).

c)- **La névrite optique rétro-bulbaire et l'atteinte cochléo-vestibulaire :** Elles apparaissent en cas de traitement long (dose cumulative) et chez l'insuffisant rénal (réduction de l'élimination). Elles imposent l'arrêt des médicaments responsables (34).

**Réintroduction standardisée des antituberculeux
après un effet indésirable**

Tableau IX

Médicaments	Le moins probable au plus probable	1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour
Isoniazide		50 mg	300 mg	300 mg
Rifampicine		75 mg	300 mg	Dose totale
Pyrazinamide		250 mg	1g	Dose totale
Ethambutol		100 mg	500 mg	Dose totale
Streptomycine		125 mg	500 mg	Dose totale

Les intolérances sont fréquentes aux antituberculeux puisque 5% des malades voient leur traitement modifié à cause des effets indésirables (36, 37, 38).

Il est indispensable de prévenir les malades de la survenue possible d'effets secondaires, afin d'éviter tout arrêt impératif d'un ou de plusieurs médicaments pouvant amener à une situation de monothérapie.

La plupart des intolérances n'entraînent pas d'arrêt médicamenteux.

Dans une étude (39) évaluant la toxicité de l'association RH (6 mois), Pyrazinamide (2 mois), + Ethambutol (2 mois). Les effets secondaires ayant conduit à retirer un ou des antibiotiques s'élevaient à 45 cas sur 601 patients (7,5%) : l'hépatotoxicité (2,4%), l'hypersensibilité (1,1%), les arthralgies (1%), les intolérances digestives (1,5%), les neuropathies périphériques, l'insuffisance rénale (1%).

Les effets secondaires peuvent être classés en mineurs et majeurs:

les effets secondaires mineurs : le prurit, les douleurs articulaires, la neuropathie périphérique,

les effets secondaires majeurs : l'hépatotoxicité, la névrite optique, l'ototoxicité.

La complication majeur du traitement est l'hépatite médicamenteuse qui est potentiellement mortelle (40, 37).

Hépatotoxicité de chaque antituberculeux :

L'INH : est fréquemment hépatotoxique environ (1%) de mécanisme toxique survenant dans les deux premières mois généralement.

La Rifampicine : augmente l'hépatotoxicité de l'Isoniazide, cette hépatotoxicité est estimée à 2,5% (RH), administrée seule elle est rarement hépatotoxique les quelques rares cas d'hépatotoxicité sont de type cholestatique.

Le Pyrazinamide : il est responsable de cas d'hépatite cytolytique de mécanisme toxique. Cette hépatotoxicité est rare actuellement avec la réduction de la dose. Le Pyrazinamide semble représenté un facteur de surmortalité en cas d'hépatite fulminante induite par le traitement.

L'Ethambutol : seul est rarement hépatotoxique.

Hépatotoxicité de l'association d'antituberculeux :

L'association augmente le risque d'hépatotoxicité, raccourcit le délai de survenue et augmente en moyenne la gravité. Dans la pratique courante on peut avoir deux types hépatotoxicité :

- Le premier type moins de 15 jours après le début du traitement :INH est incriminé ,surtout s'il s'agit de l'association (RH),le pronostic est généralement bon si le traitement est interrompu précocement.

- Le second type après plus de 15 jours (habituellement plus d'un mois) semble correspondre à la toxicité du Pyrazinamide, le pronostic est souvent défavorable. Cette distinction chronologique n'est pas absolue.

Les facteurs favorisants sont : l'alcoolisme, la grossesse, l'âge, l'hépatite virale.

Dans tout les cas, devant l'apparition d'hépatite médicamenteuse il faut arrêter le traitement (40).

Chez les sujets VIH positifs, les effets secondaires sont plus fréquents. Dans une étude (39) sur 109 patients (52VIH+ et 57VIH-) trouvait 46,2% chez les VIH+ et 14% chez les sujets VIH négatifs. Le médicament le plus incriminé semble être le Pyrazinamide avec 37,7% d'effets indésirables (une élévation des transaminases surtout)

OKWERA (4) : concluait que les effets indésirables sont fréquents chez les sujets VIH+.

c) - Schéma thérapeutique (35, 10):

Il faut interroger le malade s'il a déjà pris des médicaments antituberculeux (ancien cas ou non).

La localisation de la maladie (pulmonaire ou extrapulmonaire).

La classification en 4 classes, à chaque classe correspond un régime de traitement.

Le programme national du MALI a opté pour les régimes thérapeutiques de 8 mois comprenant 2 phases.

Une phase initiale de 2-3 mois comprenant l'administration quotidienne de 3 à 5 médicaments.

Une deuxième phase de continuation de 5-6 mois avec prise quotidienne ou intermittente de 2 à 3 médicaments.

Ces médicaments seront pris le matin à Jeûn durant la première et la deuxième phase sous surveillance stricte.

Les effets secondaires ne sont pas rares, d'où la nécessité d'une surveillance clinique et biologique au cours du traitement.

Classification et régime correspondant :

Tableau X

Catégorie I : nouveau cas de tuberculose pulmonaire (TP) à frottis positifs (+) Tuberculose extrapulmonaire grave (TEP)	2 RHZS/6EH 2 RHZS/6TH
Catégorie II : Cas de retraitement	2 RHZSE/1RHZF/5R3I13E3
Catégorie III : nouveau cas de TP à frottis négatif TEP moins grave	2 RHZ/6 TH 2 RHZ/6EH
Catégorie IV : Cas chroniques	Contacteur le PNLT

Cas particuliers appliqués au MALI

@ Tuberculose et SIDA :

Le régime recommandé est de 8 mois sans Thiactazone ni streptomycine : 2RHZE/6EH.

@ Tuberculose de l'enfant :

Les schémas sont ceux de l'adulte et la dose est fonction du poids.

@ Femmes enceintes :

Éviter la streptomycine à cause de la foetotoxicité éventuelle.

@ En cas d'insuffisance rénale :

Le régime recommandé dure 6 mois : 2RHZ/4RII
La streptomycine et l'Éthambutol sont contre indiqués.

@ Au cours de l'insuffisance hépatique :

Le régime est le suivant : 2SEH/IOHE
L'utilisation de la pyrazinamide et de la rifampicine est déconseillée en cas de séquelles hépatiques.
L'apparition d'une hépatite durant le traitement oblige l'arrêt des médicaments.

Règles pratiques du traitement (41):

Les bacilles peuvent être résistants :

- d'emblée (résistance primaire)
- après traitement antérieur (résistance secondaire)

d'où la 1^{er} règle ----- antibiogramme

Une défaillance organique peut contre-indiquer le traitement

D'où la 2^e règle ----- Bilan pré-thérapeutique bioclinique
Systématique

Foie : transaminases, bilirubinémie totale et conjuguée, phosphatases alcalines

Reins : Créatininémie, Azotémie

Œil : Vision des couleurs, champ visuel, Fond d'œil

Oreille : Audiogramme

Emergence de bacilles mutants- résistants

D'où la 3^e règle ----- Association indispensable

Nécessité de concentration plasmatique efficace et un pic sérique élevé

D'où 4^e règle----- doses adéquates Dosage INH sérique
en prise unique

Permanence indispensable de concentration efficace

D'où la 5^e règle ----- Temps de traitement suffisant
Continuité absolue

Des règles 3,4,5 découle

La 6^e règle -----Conditionner le malade à la prise
unique matinale de la dose totale

Les antibacillaires peuvent donner des incidents toxiques

D'où la 7^{ème} règle -----Surveillance bioclinique
régulière

d) Surveillance du traitement antituberculeux

d1- Surveillance de l'efficacité (42, 43):

– **Clinique** : L'efficacité s'apprécie sur la reprise de l'appétit, du poids, l'apyrexie, la normalisation des images radiologiques.

– **Biologique** : Elle se fait par la répétition des examens de crachats, la négativation progressive des prélèvements à l'examen direct et à la culture, la normalisation de la vitesse de sédimentation.

La positivité des cultures au delà du 2^e mois fait suspecter une mauvaise observance et ou une résistance.

d2 Surveillance de la tolérance :

Elle est clinique et biologique.

Surveillance de la tolérance des antituberculeux

Tableau XI

Médicaments	Surveillance	Conduite
Isoniazide	. Fonction hépatique (ASAT/ALAT, Phosphatases alcalines, bilirubinémie T/C)	. Avant le traitement . Première semaine du traitement . Tous les 15 jours les 2 premiers mois. . Une fois deux mois de suite
Rifampicine	. Fonction hépatique . Créatininémie	. Avant et au cours du traitement; . Si signes d'appel (œdème du visage...)
Pyrazinamide	. Uricémie . Fonction hépatique	. Avant et à la 2 ^e semaine du traitement . Avant et pendant le traitement
Ethambutol	. Fond d'œil . Acuité visuelle . Vision des couleurs	. Avant et au 2 ^e mois du traitement
Streptomycine	. Audiogramme . Créatininémie	. Avant et pendant le traitement
Thiacetazone	. Fonction hépatique . NFS-VS	. Avant et pendant le traitement

Conduite à tenir en cas d'élévation des transaminases (43, 40, 42):

Si les transaminases sont supérieures à 3 fois la normale : arrêt du Pyrazinamide (définitif si supérieur à 6 fois la normale) et de l'Isoniazide.

En cas de normalisation : réintroduction uniquement de l'Isoniazide à posologie faible, avec surveillance rapprochée des transaminases.

La réintroduction du Pyrazinamide, à plus faible dose, ne peut s'envisager que si l'élévation des transaminases était inférieure à 6 fois la normale, et sous stricte surveillance du bilan hépatique en milieu hospitalier.

Si l'élévation des transaminases est inférieure à 3 fois la normale : il faut réduire les doses du Pyrazinamide et l'Isoniazide, et suivi rapproché des transaminases.

d3- La surveillance de l'observance (37, 44):

Elle est essentielle. Les médicaments seront pris le matin à jeûn sous surveillance.

La coloration des urines en rouge, l'hyperuricémie sont des éléments témoignant respectivement une prise régulière de la Rifampicine et du Pyrazinamide.

METHODOLOGIE

III. MALADES ET METHODES :

III1- Patients : l'échantillon était constitué par les malades quelque soit leur âge hospitalisés et/ou suivis dans le service de médecine interne et en pneumo-physiologie

Critères d'inclusion :

- Avoir un diagnostic confirmé de tuberculose quelque soit la localisation.
- Bénéficier d'un bilan pré-thérapeutique (transaminases, uricémie).
- Etre soumis à un traitement antituberculeux .
- Présence des effets secondaires cliniques (cutanés, arthralgies, paresthésies, des membres inférieurs...) et/ou biologiques (Hypertransaminasémie, Hyperuricémie...) imputables aux antituberculeux.

Critères de non inclusion :

- Irrégularité du suivi thérapeutique (ou interruption)
- Non compliance au traitement ou aux examens de contrôle.

III2- Méthodes : l'étude a porté sur l'observation clinique des malades hospitalisés et/ou suivis en médecine interne d'octobre 1998 à septembre 1999 et en pneumo-physiologie de juin 1999 à septembre 1999.

Les patients retenus ont bénéficié :

- d'un interrogatoire à la recherche de céphalées, vertiges, troubles digestifs...

attribuables aux antituberculeux,

- d'un examen clinique à la recherche de réactions cutanées (urticair, purpura,

syndrome de Lyell...) de subictère, ictère, d'une polynévrite sensitivo-motrice, arthralgies, altération de la vision des couleurs, une hypoacousie...,

- d'un examen biologique à la recherche de cytolyse et / ou de cholestase à travers le dosage des transaminases, phosphatases alcalines, et gGT, bilirubinémie conjuguée et totale et un TP,

- d'un dosage de l'uricémie à la recherche d'une augmentation de son taux,

- d'une sérologie rétrovirale,

- d'un bilan de retentissement général comportant une numération formule sanguine et vitesse de sédimentation, une créatininémie, glycémie. Toutes ces données ont été consignées sur une fiche d'enquête précisant l'identité du malade et servant aussi de dossier médical.

Les différentes variables étaient saisies et analysées sur Epi – info Version 6.0.

III3. Ethique :

- Le consentement éclairé du malade est obligatoire.
- Le secret médical est préservé.
- L'arrêt total voir la substitution des molécules incriminées au cours du traitement si l'intolérance est importante malgré le traitement symptomatique.

RESULTATS

IV- RESULTATS :

IV1- RESULTATS GENERAUX

IV1-1- Pneumo – phthisiologie

- . 152 malades ont été hospitalisés en 4 mois,
- . 72 malades étaient tuberculeux soit 47%,
- . 39 patients ont été inclus dont 8 ont présenté des intolérances aux anti – tuberculeux soit 20%.

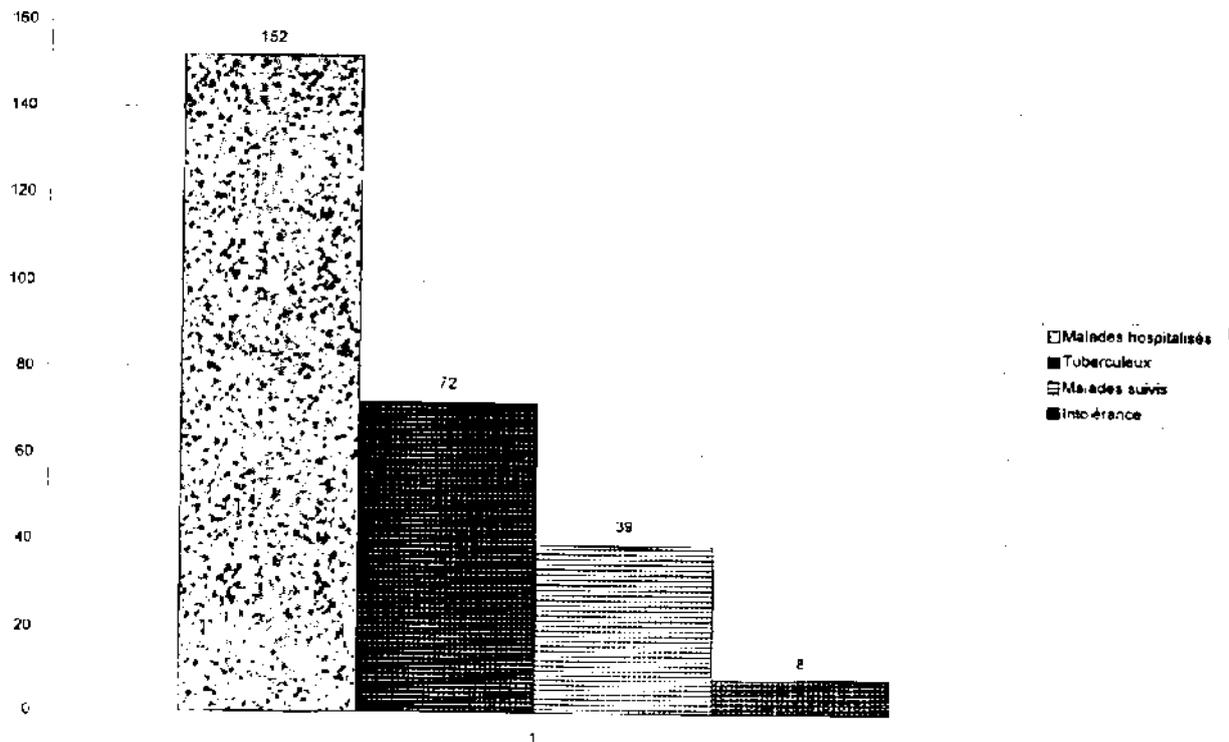


Figure n°1 : Fréquence de l'intolérance aux antituberculeux

IV1-2- Médecine interne :

- 753 malades ont été hospitalisés en 12 mois dont 59 étaient tuberculeux soit 7%.
- 3 malades étaient suivis en externe.
 - 24 patients ont présenté des effets indésirables aux antituberculeux soit 38%.

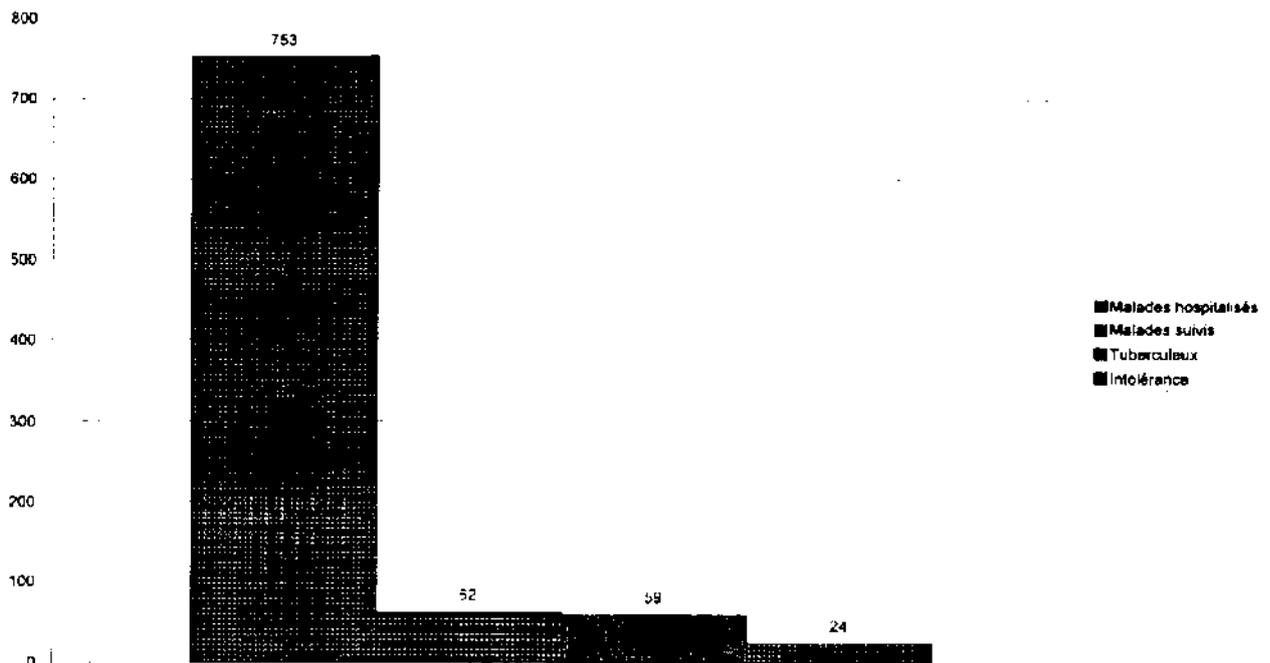


Figure n°2 : Fréquence¹ de l'intolérance aux antituberculeux

Au total **32 malades** ont présenté des réactions diverses au cours du traitement antituberculeux sur 101 patients retenus dans les 2 services soit 31,68%.

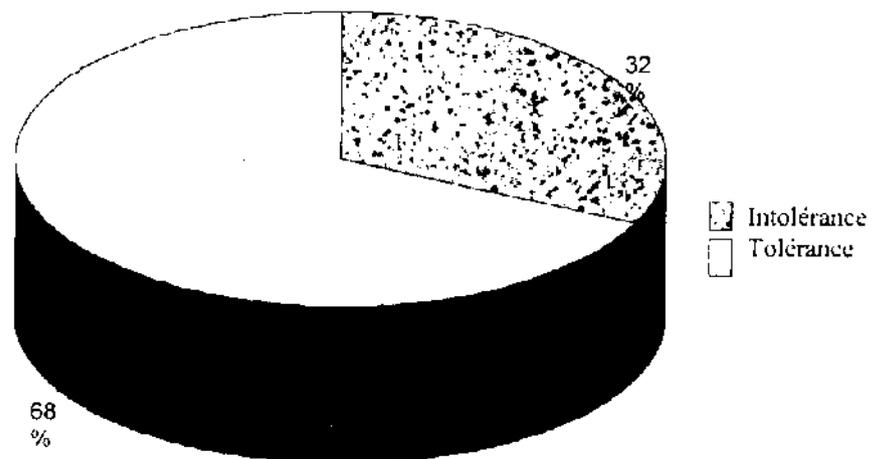


Figure n°3 : Intolérance totale aux antituberculeux

La répartition selon la localisation était la suivante :

- 56,2% souffraient de tuberculose extrapulmonaire,
- 37,5% de tuberculose pulmonaire,
- 6,3% une association des deux formes (pulmonaire et extrapulmonaire).

IV2- Données socio-démographiques

Répartition des patients selon le sexe :

Le sexe ratio était de 1,14 en faveur des hommes.

TABLEAU XII : Répartition des patients selon l'âge

Age	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
[11 - 20]	3	9,4
[21 - 30]	9	28,2
[31 - 40]	8	24,9
[41 - 50]	7	21,8
[51 - 60]	2	6,3
[61 - 70]	3	9,4
Total	32	100

L'âge moyen était de 37,5 ans avec des extrêmes de 12 et 70 ans.

La classe modale était de [21 - 30] soit 28,2%.

TABLEAU XIII : Répartition des patients selon la profession

Profession	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
Ménagère	13	40,6
Commerçant	7	21,9
Fonctionnaire	4	12,5
Chauffeur	3	9,4
Cultivateur	2	6,3
Eleveur	1	3,1
Artisan	1	3,1
Elève	1	3,1
Total	32	100

- 40,6% de nos malades étaient des femmes au foyer.

TABLEAU XIV: Répartition des patients selon les antécédents

Type d'antécédents	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
Pas d'antécédents	26	81,4
Ictère	3	9,3
Otite	1	3,1
Alcool	1	3,1
Troubles oculaires non spécifiés	1	3,1
Total	32	100

- 81,3% des malades étaient sans antécédents particuliers.
- 9,4% avaient un antécédent d'ictère.

IV3- Traitement

TABLEAU XV : Répartition des patients selon le schéma thérapeutique

Schéma thérapeutique	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
2 RHZE / 6 EH	11	34,4
2 RHZS / 6 EH	9	28,1
2 RHZ / 6 EH	9	28,1
2 SEH / 10 HE	2	6,3
2 RHZES / 1 RHZE / 5R3H3E3	1	3,1
Total	32	100

34,40% des malades ont bénéficié du régime de la 1^{ère} catégorie modifié.
Le schéma I modifié ou non a représenté 62,5% de l'ensemble des régimes.

IV4- Données cliniques

TABLEAU XVI : Répartition des patients selon les réactions cutanées

Réaction cutanées	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
Sans réactions	18	56,3
Prurit	9	28,1
Urticaire	3	9,4
Rash cutané	1	3,1
Erythème polymorphe	1	3,1
Total	32	100

56,3% des malades n'ont présenté aucune réaction cutanée.
28,1% ont souffert d'un prurit au cours du traitement.

TABLEAU XVII : Répartition des patients selon les troubles neurologiques

Neurotoxicité	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
Absence de troubles neurologiques	18	56,2
Polynévrite des membres inférieurs	7	21,9
Vertiges (troubles vestibulaires)	3	9,4
Polynévrite + vertiges	2	6,3
Troubles psychiatriques	1	3,1
Névrite optique	1	3,1
Total	32	100

Des troubles neurologiques ont été rapportés par 43,8% des patients et dont la polynévrite des membres inférieurs était la plus fréquente avec 21,9%.

TABLEAU XVIII : Répartition des patients selon les plaintes articulaires.

Arthralgies	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
Aucune arthralgie	20	62,3
Arthralgie à la 1 ^{ère} semaine	2	6,3
Arthralgie à la 3 ^{ème} semaine	2	6,3
Arthralgie à la 4 ^{ème} semaine	2	6,3
Arthralgie à la 6 ^{ème} semaine	4	12,5
Arthralgie à la 7 ^{ème} semaine	2	6,3
Total	32	100

37,5% des patients ont souffert d'arthralgies au cours des deux premiers mois du traitement antituberculeux et surtout à la 6^{ème} semaine soit 4 cas.

TABLEAU XIX : Répartition des patients selon le siège des arthralgies

Siège des arthralgies	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
Distal + proximal	5	15,6
Distal + proximal + rhizomélique	3	9,4
Distal	2	6,3
Proximal	1	3,1
Distal+ rhizomélique	1	3,1
Absence d'arthralgie	20	62,5
Total	32	100

Toutes les articulations étaient concernées avec une prédominance du double siège (distal + proximal) soit 15,6%.

Tableau XX : Répartition des patients selon les troubles gastro-intestinaux :

Troubles digestifs	Fréquence	Pourcentage (%)
Absence de troubles	25	78,1
Nausées + Vomissements	7	21,9
Total	32	100

Seules les nausées et vomissements ont été rapportés dans 7 cas soit 21,9%.

Tableau XXI : Répartition des patients selon la toxicité hépatique :

Ictère	Fréquence	Pourcentage (%)
Absence d'ictère	30	93,8
Ictère à la 2 ^{ème} semaine	1	3,1
Ictère à la 5 ^{ème} semaine	1	3,1
Total	32	100

Deux patients soit 6,2% ont présenté un ictère respectivement à la 2^{ème} semaine et à la 5^{ème} semaine du traitement antituberculeux avec le schéma 2 RHZS / 6 EH.

IV5- Données biologiques :

TABLEAU XXII : Répartition des patients selon la séropositivité au VIH

Sérologie VIH	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
Positive type 1	19	59,4
Positive type 2	0	0
Négative	13	40,6
Total	32	100

59,4% des patients ont eu une sérologie VIH positive type 1.
Aucun cas de VIH2 n'a été trouvé ni d'association VIH1 + VIH2.

TABLEAU XXIII : Répartition des patients selon le taux des transaminases au cours du traitement

Transaminases	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
Normales	26	81,2
Elevées 1N	3	9,5
Elevées 2N	1	3,1
Elevées 4N	1	3,1
Elevées 5N	1	3,1
Total	32	100

NB : N = normale [ASAT \leq 45UI/l et ALAT \leq 35UI/l

Un total cumulé de 18,8% des patients ont eu une cytolyse hépatique au cours du traitement avec des transaminases allant de une fois (9,5%) à plus de 5 fois la normale (3,1%).

Tableau XXIV : Répartition des malades selon le taux d'uricémie :

Uricémie	Fréquence	Pourcentage (%)
Normale	4	12,5
Elevée 1N	21	65,6
Elevée 2 N	6	18,8
Elevée 3N	1	3,1
Total	32	100

NB : N \leq 420 UI/l

87,5% des patients ont présenté une hyperuricémie allant de une fois (65,6%) à trois fois la normale (3,1%).

La créatininémie : Deux patients soit 6,2% avaient une augmentation de la créatininémie.

IV6- Traitement symptomatique

IV6-1 - Les réactions cutanées

Les malades présentant un prurit ont été traités aux antihistaminiques [hydroxyzine(Atarax*), cétirizine (zyrtec*)].

L'urticaire et le rash cutané, ont conduit à une corticothérapie de courte durée

Méthylprednisolone (Solu-Médrol) puis relais avec les antihistaminiques courants.

IV6-2 – Les troubles neurologiques

Les polynévrites des membres inférieurs (21,9%) ont été traitées par la vitaminothérapie (complexe B ou vitamine B6) en parentérale.

Les troubles vestibulaires (15,7%), un traitement symptomatique à base d'antivertigineux a été prescrit [méclozine(Agyrax*), acétyl-leucine (Tanganil*)], associés à une vitaminothérapie.

Un neuroleptique [amisulpride(solian*)] associé à un antidépresseur [clomipramine(Anafranil*)] ont été donnés aux patients ayant présenté une dépression non spécifique au cours de son traitement.

IV6-3 – Les douleurs articulaires

Quatre médicaments étaient utilisés dans le traitement :

- Cinq patients soit 15,7% étaient sous Allopurinol (Zyloric*) seul,
- Trois patients soit 9,5% étaient sous colchicine associée après deux semaines au zyloric*,
- Trois malades étaient sous A.A.S (aspirine*) ,
- Un patient soit 3,2% a bénéficié de l'Indométacine (Indocid*).

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

V- COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

V1- Données socio-démographiques

V1-1 – Sexe :

On note une prédominance des hommes, cette prédominance se retrouve au cours des hospitalisations, conforme aux résultats de TOGOLA (20) et CISSE (45).

V1-2 – Age :

La population de notre étude était jeune avec un âge moyen de 37, 5 ans. Ceci s'explique par la jeunesse de la population, la difficulté de consultation des personnes âgées. Les enfants sont rarement hospitalisés dans ces 2 services.

V1-3 – Les antécédents :

Vingt six (81,3%) de nos malades étaient sans antécédents particuliers, trois (9,4%) ont eu un antécédent d'ictère. Ce nombre peu élevé d'antécédents ne nous permet pas de juger de leur influence sur la survenue des effets indésirables. On note cependant que deux patients ayant présenté une intolérance aux antituberculeux avaient des antécédents d'otite dans l'enfance(1 cas) et un cas de trouble oculaire non spécifique traités à l'I.O.T.A.

Certains auteurs (34, 40, 41) rapportent que les effets secondaires sont plus fréquents chez les patients ayant des facteurs de risque (alcoolisme, sujets âgés, diabétiques, antécédents de troubles psychiques, anomalie de la vision....) et préconise une surveillance rigoureuse et renforcée dans ces cas.

V2- Traitement

La durée du traitement est de 8 mois au Mali contrairement à d'autres pays africains Côte d'ivoire (12), Gabon (46) qui ont un schéma thérapeutique de 6 mois.

La Streptomycine n'est plus utilisée dans les schémas thérapeutiques des pays développés en première intention (37). L'utilisation de la Rifampicine en 2^{ème} phase du traitement permet de diminuer la durée du traitement à 6 mois.

V3- Données cliniques

V3- 1 – Les réactions cutanées

Quatorze patients (43,7%) ont présenté des réactions cutanées au traitement antituberculeux soit 13% de l'ensemble de nos malades.

Chez 2 patients l'urticaire était apparue respectivement à 3 mn et 5 mn après la prise des antituberculeux durant la première phase du traitement.

Le patient ayant présenté l'érythème polymorphe, la réintroduction standardisée a mis en évidence la responsabilité conjuguée de la Rifampicine et du Pyrazinamide. Parmi ces patients, 12 étaient séropositifs au VIH1.

Ces résultats sont proches de ceux de KUABAN (6) qui rapporte 11 cas de réaction cutanée dont 2 cas de syndrome de STEVENS-JONHSON dû au Thiacetazone, 4 cas de réactions imputables au Pyrazinamide, 5 cas à la Rifampicine.

BELEMBAOGO (46) a estimé la fréquence des réactions cutanées à 10% dans une série de 104 malades. SCHABERG (47), a indiqué 6%. Ces taux sont supérieurs à ceux de CISSE (45) qui rapporte un cas de rash cutanée en 1985, RADAL (48) 3 cas d'eczéma imputé au Pyrazinamide, PERDU (49) un cas d'érythème polymorphe et d'urticaire dus au Pyrazinamide, HIRAOKA (50) au Japon a décrit un cas d'éruption cutanée avec un test de stimulation lymphocytaire positive à l'Ethambutol.

Ces réactions sont très polymorphes dans leur expression du rash urticarien à la nécrolyse épidermique.

V3-2 – Les troubles neurologiques

Quatorze patients (43,8%) ont présenté des troubles neurologiques soit 13% de l'ensemble de nos malades.

La fréquence des polynévrites s'explique par la carence vitaminique préexistante (patients dénutris) aggravée par l'Isoniazide. C'est pourquoi la Vitamine B6 est souvent systématiquement associée au traitement antituberculeux.

Cette prévalence est supérieure à celle de BELEMBAOGO (46) qui trouve : 1 cas de polynévrite, 2 cas de nervosité, 2 cas de troubles psychiques non spécifiés sur une série de 104 malades.

La toxicité vestibulaire est apparue en moyenne à 42 g de Streptomycine. Un patient avait des antécédents d'otite à l'enfance. L'audiogramme n'a pas été fait, cependant une consultation oto-rhino-laryngologique faite élimine les autres causes.

CISSE (45) rapporte 5 cas d'hypoacousie et des vertiges et 1 cas de surdité importante avec le schéma 2 SHT/10TH. Nos résultats sont moins sévères du fait de la surveillance plus rigoureuse. Certains patients ont vu leur traitement modifié à cause de la persistance sévère des vertiges en dépit du traitement symptomatique.

- Chez une patiente ayant un antécédent de troubles oculaires non spécifiés dans l'enfance est apparu au 7^e mois du traitement antituberculeux, des troubles visuels. Une consultation ophtalmologique, a décelé une névrite optique. Cette patiente a tout de même bénéficié d'un fond d'œil avant le traitement et au 2^e mois. BELEMBAOGO (46) rapporte 4 cas de troubles oculaires sur 104 patients.

V3-3 – Les plaintes articulaires

Douze patients (37,5%) soit 11% de l'ensemble des malades suivis ont eu des douleurs articulaires associées à une hyperuricémie. Aucun cas de goutte

clinique typique n'a été constaté. Les arthralgies apparaissaient de la première à la 7^e semaine de traitement avec un pic à la 6^e semaine. Les grosses articulations sont les plus touchées. Ces arthralgies étaient distales et proximales 15,6%, puis distales, proximales et rhizomyéliques avec 9,4%.

Les patients VIH positifs et les sujets âgés sont les plus touchés dans notre série. Ces résultats sont supérieurs à ceux de SCHABERG (47) et BELEMBAOGO (46) qui ont respectivement conclu à 2% et 7% d'arthralgies, tandis que NASSER (5) n'a recensé aucune plainte articulaire chez 81% de ses patients ayant eu une hyperuricémie. SANCHEZ (51) avec 92,2% d'hyperuricémie n'a retrouvé aucune arthralgie ni goutte confirmant ainsi le constat de NASSER (5).

V3- 4 – Les troubles gastro - intestinaux

Sept patients (21,9%) de nos malades soit 6% de l'ensemble des malades suivis ont présenté des nausées et vomissements au début du traitement. Ces troubles ont été le plus souvent passagers cependant 2 de nos patients suivis en externe ont souffert de nausées et vomissements associés à un ictère franc. Ces résultats se rapprochent de ceux de SANCHEZ (51) qui a conclu à 4% de troubles gastro- intestinaux.

PADMINI (52) a recensé un cas de vomissement associé à 4 cas d'hépatite médicamenteuse.

V3- 5 – L'hépatotoxicité :

Elle était cliniquement retenue devant l'ictère. Deux patients (6,2%) soit 1% de l'ensemble des malades de notre étude ont présenté un ictère :

- dans le premier cas l'ictère était apparu à la 2^e semaine (le schéma étant 2RHZS / 6EH),

- dans le second cas il était apparu à la 5^e semaine de façon plus marquée avec des nausées, vomissements et une encéphalopathie hépatique. Le schéma thérapeutique était le même que dans le premier cas.

Aucune notion de prise d'alcool ou d'antécédents d'hépatite n'a été retrouvée à l'interrogatoire. Ces 2 malades étaient séropositifs au VIH1, la recherche de l'Ag HBS était négative dans les 2 cas.

Ces résultats se situent entre ceux de KUABAN (53) à Yaoundé qui a rapporté sur 1 200 tuberculoses 84 cas d'hépatite aiguë soit 7%, l'hépatite virale était confirmée chez 13 malades (15,5%) : 9 cas d'hépatite B et 4 cas d'hépatite A. Il a été rapporté par SCHABERG (47) 11% d'hépatite aiguë, MITCHELL (54) 4 cas d'hépatite fulminante, CORBELLAX (55) 1 cas d'hépatite lié au Pyrazinamide.

ALTMAN (56) s'appuyant sur 199 cas d'hépatites médicamenteuses a conclu que ces lésions apparaissaient à la 2^e semaine sous Rifampicine associée à

l'Isoniazide et à la 11^e semaine avec l'Isoniazide seul, que l'alcool n'a pas augmenté la mortalité chez ces patients.

Certes la Rifampicine et l'Isoniazide sont les plus grands pourvoyeurs d'hépatotoxicité, le Pyrazinamide moins cité peut en causer même sur un foie antérieurement sain.

V4- Données biologiques

V4-1 – La séropositivité au VIH

Dix neuf patients (59,4%) ayant présentés des effets secondaires étaient séropositifs au VIH1. Ce taux est inférieur à celui de BELEMBAOGO (46) 73% et supérieur à celui de GUERIN (57) 46,2%.

Pour GORT (58) le risque de toxicité de la Rifampicine est significativement corrélé au VIH.

Aucun cas de VIH2 n'a été trouvé ce qui peut s'expliquer par la taille de notre échantillon.

V4-2 – Les transaminases

Six patients soit 5% de l'ensemble de nos malades ont présenté une cytolyse hépatique allant de une fois à plus de 5 fois la normale. Cette cytolysé était asymptomatique dans 4 cas (augmentation transitoire des transaminases ASAT / ALAT), dans 2 cas les transaminases étaient élevées allant de 4 à plus de 5 fois la normale ce qui a conduit à l'arrêt systématique du traitement. Ces 2 malades ont présenté des signes cliniques évidents d'hépatotoxicité.

Ces résultats sont proches de ceux de BELEMBAOGO (46) qui signale 9% de cytolysé asymptomatique et SANCHEZ (51) 19,6% avec le schéma 2RHZ / 4RH.

V4-3 – L'Uricémie

Vingt huit patients soit (87,5%) ont présenté une hyperuricémie dont 12 des patients ont souffert d'arthralgie.

NASSER (5) a constaté 81% d'hyperuricémie avec le Pyrazinamide.

SANCHEZ (51), 92,2% tandis que BELEMBAOGO (46) l'estimait à 16%.

L'hyperuricémie est quasi-constante avec le Pyrazinamide par compétition de celui-ci avec l'élimination tubulaire de l'acide urique. En l'absence de symptôme il n'est pas préconisé de surveillance, ni de traitement particulier. L'hyperuricémie est un signe de bonne observance du traitement (37, 38, 39) pour certains.

V4-4- La créatininémie :

Deux patients avaient une augmentation de la créatininémie, dont l'un est décédé dans un tableau d'insuffisance rénale. DEVRIESE (59) en Belgique rapporte 48 cas où la Rifampicine a été jugée responsable de la défaillance rénale.

V5- Evolution sous traitement symptomatique

Le traitement symptomatique a été favorable dans l'ensemble 79% des cas.

Chez 9% des malades malgré le traitement symptomatique l'arrêt a été inévitable et dans un second temps le régime a été changé. Chez 12% de nos malades, la gravité de l'intolérance a nécessité l'arrêt du traitement antituberculeux et le remplacement du médicament incriminé.

Au total 7 malades (21%) ayant présenté des effets secondaires soit 6% de l'ensemble de nos malades suivis ont eu une modification de leur schéma thérapeutique :

- deux cas d'ictère, l'Isoniazide a été remplacé par l'Ethambutol,
- deux cas de persistance des vertiges avec la Streptomycine malgré le traitement symptomatique, l'Ethambutol a été préféré à la Streptomycine,
- un cas de trouble psychique (dépression), l'Isoniazide a été remplacé par l'Ethambutol,
- un cas de névrite optique, la Rifampicine a remplacé l'Ethambutol en fin de traitement,
- un cas d'érythème polymorphe.

Ces chiffres sont proches de ceux de la littérature (36, 37, 38) selon lesquelles 5% des malades ont leur traitement modifié à cause d'une intolérance.

Pour TATTEVIN(39) les effets secondaires ayant conduit à retirer un des antibiotiques s'élevaient à 45 cas sur 601 patients soit 7,5%. La cause la plus fréquente était l'hépatotoxicité (2,5%), les intolérances digestives (1,5%), les réactions cutanées (1,1%), les arthralgies (1%), les neuropathies périphériques et l'insuffisance rénale (1%).

Quant à SCHABERG (47) les intolérances qui ont conduit à l'arrêt des médicaments sont l'hépatotoxicité 11%, les réactions cutanées 6%, les arthralgies 2%. Le pyrazinamide a causé plus d'effets secondaires (15%) que l'Isoniazide (7%) et la rifampicine (1,5%).

L'évolution de nos malades sous traitement symptomatique et/ou après modification du schéma thérapeutique initiale a été favorable. Ainsi nous préconisons :

- un traitement à base d'antihistaminique en cas de réactions cutanées mineurs (prurit),
- une vitaminothérapie B6 en cas de polynévrite des membres inférieurs,
- des antalgiques, des anti-inflammatoires ou des antigoutteux en cas de douleurs articulaires,
- un arrêt immédiat du traitement, la recherche du médicament responsable et le remplacement de ce produit en cas d'intolérances graves (hépatite, syndrome de Lyell, hypoacousie...).

Quant aux effets secondaires biologiques leur prise en charge est le plus souvent corrélée à la clinique.

Les hyperuricémies asymptomatiques ne doivent pas être traitées.

Les cytolyses asymptomatiques conduisent à une surveillance rapprochée des transaminases.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VI- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VII- Conclusion :

Les effets secondaires des antituberculeux ne sont pas rares. Sur 101 patients suivis, 32 malades ont présenté des effets secondaires aux antituberculeux soit 31,68%. Les intolérances rapportées chez nos 32 malades étaient :

- 43,8% de troubles neurologiques,
- 43,7% de réactions cutanées,
- 37,5% de plaintes articulaires à type d'arthralgie,
- 21,9% de troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements),
- 6,2% d'hépatotoxicité (ictère).

La toxicité biologique a été essentiellement :

- Une hyperuricémie chez 87,5% des malades dont 37,5% étaient symptomatiques.
- Une cytolyse hépatique chez 18,8% des malades, symptomatique dans 6,2% des cas.

Les troubles cliniques et biologiques ont conduit à une modification du schéma thérapeutique chez 21%.

Ces intolérances ont été pour l'essentiel améliorées par :

- Une vitaminothérapie B6,
- Les antihistaminiques (hydroxyzine, cétirizine),
- Les antigoutteux (Allopurinol, colchicine).

Les antituberculeux ont une tolérance moyenne.

Les effets secondaires des médicaments antituberculeux les plus courants vont des troubles gastro-intestinaux mineurs à l'hépatotoxicité sévère.

Lorsqu'ils ne sont pas reconnus, ils conduisent à une augmentation de la mortalité et de la morbidité de la tuberculose.

Un plan judicieux de suivi et une amélioration du protocole de traitement modifié si nécessaire peuvent jouer un rôle prépondérant dans le traitement et le contrôle de la tuberculose. Il aura aussi l'avantage de baisser la mortalité et la morbidité souvent liées au traitement de la tuberculose.

VI2- RECOMMANDATIONS

- 1-** Informer les patients quant à de l'apparition des signes d'intolérance.
- 2-** Assurer une surveillance minimale de l'activité sérique des aminotransférases, l'uricémie, la créatininémie avant le traitement et au cours du traitement.
- 3 -** Surveiller les malades externes autant que possible pendant toute la durée du traitement pour dépister les effets secondaires source d'abandon de traitement.
- 4 -** Prendre en charge les intolérances au cours du traitement.
- 5-** Rechercher le médicament responsable par la réintroduction standardisée.
- 6-** Impliquer activement les pouvoirs publics pour une meilleure connaissance des effets secondaires et les méthodes de prise en charge.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

VII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1-Bulletin d'échange d'expérience et d'information pour la lutte contre le SIDA (TB/VIH).

Action contre le SIDA Numéro30-31 Août-Décembre1996

Publié par AHTAG et ENDA.

2- La lutte antituberculeuse partie intégrante de soins de santé primaire OMS. Genève 1990.

3- **SANAGO MV.**

Contribution à l'étude de la chimiothérapie de courte durée dans le traitement de la tuberculose pulmonaire au Mali service de pneumologie hôpital national du Point G à propos de 55cas.

These, Med, Bamako, 1985;34.

4- **OKWERA A, JOHSON JL, WHALEN CC.**

Risk factor for adverse drug reaction during Thiacetazone treatment of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus infected adults.

Intern J of tuberculosis et lung Dis 1997;1:441-5.

5-**NASSER AL SHARIF, AL MAJED SA , LALIT P , AL BALLA SR , JAMAL AL WAKEE.**

Hyperuricaemia during treatment for active pulmonary tuberculosis in a multi racial population

Saudi Med J 1995 ; 16 : 330-333.

6- **KUABAN C, BERCION R, KOULLA-SHIRO S.**

HIV seroprevalence rate and incidence of adverse skin reaction in adults with pulmonary tuberculosis receiving thiacetazone free antituberculosis treatment in Yaoundé Cameroon.

East Afr Méd J 97; 74: 477-7.

7- **HWANG SJ, WU JC , LEE CN, YEN FS.**

A prospective clinical study of isoniazid-rifampicin-pyrazinamid induced liver injury in an area endemic for hepatitis B.

J of Gastro entérol hépatol 97 ; 12: 87-91

8- **Gentilini M.**

Médecine tropicale.

5è édition . Paris : Flammarion, 1993. 928p.

9- AIT KHALED N , ENARSON D , BILLO N.

Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux .
Rev Mal Respir 1997 ; 14 : 5S8-5S18.

10- Programme National de Lutte contre la tuberculose au Mali.

Guide Technique pour les personnels de santé.1999.

11- KEITA B.

Tuberculose associée à l'infection à VIH.
TB/ VIH Janvier 1992.

12- COULIBALY Issa et al.

L'influence de l'annonce de l'infection VIH / SIDA sur le suivi du traitement antituberculeux en ambulatoire à Abidjan.
SIDA ALERTE N° 27 Oct. 1993.

13- OMS

OMS-Info Mali.
Mars 1998 ; 9 : 5- 7

14- HUCHON G.

Infection tuberculeuse et tuberculose pulmonaire de l'adulte.
Rev Mal Respir 1997 ;14 : 5S 49- 5S59

15- Tuberculose et VIH

Manuel clinique.
OMS .96 WHO / TB/ 96. 200

16- APPIT, " Tuberculose".

In : APPIT, éd. E. PILLY. Montmorency : 2M2 ; 1996 : 354- 359

17- STELIANIDES M S , BELMATOUG N , FANTIN B.

Manifestation et diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire.
Rev Mal Respir 1997 ; 14 : 5S72- 5S87 .

18- FLAMENT- SAILLOUR M, PERRONNE C.

Histoire naturelle de l'infection tuberculeuse et réaction cutanée tuberculinique.
Rev Mal Respir 1997 ; 14 : 5S27- 5S32

19- CHEVASSUS- GRANIER C.

Les tuberculoses extra pulmonaires à Bamako à propos de 89 malades dépistés en un an.
Thèse, Med, lyon France, 1979, 30, 135 p.

20- TOGOLA M.

Etude de la tuberculose extrapulmonaire et disséminée chez les patients infectés ou non par le virus de l'immuno-déficience humaine à propos de 225 cas colligés dans le service de Pneumo-physiologie à l'hôpital national du Point G.
These, Med, Bko, 1999; 83.

21- WYPLOSZ B et al.

Bactériologie de la tuberculose et des infections à mycobactéries non tuberculeuses.
Rev Mal Respir 1997; 14 : 5533-5548.

22- SOW M, FOU DA J P, DIALLO M B et al.

La tuberculose uro-génitale à Yaoundé : Aspects cliniques, paracliniques et thérapeutiques à propos de 23 cas.
Rev Med Afr Noire, 1996 ; 43 : 540- 542.

23- BIADILLAH M CH , ALYOU NE M , HAFFIANI M , MOURID A.

Tuberculose Gastro-duodénale : à propos de six cas à Casablanca, Maroc.
Ann Gastro-enterol Hepatol 1992 ; 28 : 57-60

24- TRIEMBRE T et al.

Association tuberculose péritonéale et HIV : aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutifs.
Med Afr Noire 1997 ; 44 : 565-567.

25- SACKO Y.

Tuberculose péritonéale dans le service de Médecine interne à l'hôpital du Point G.
These, Med, Bko, 1999 ; 68.

26- KAYANTAO D , MAIGA M Y , TRAORE HA , DEMBELE M et al.

Etude de la tuberculose hépatique, splénique et péritonéales à propos de 22 cas observés de 1989 à 1993 à l'hôpital du Point G.
Mali Médical 1995 ; 10 : 44-47.

27- PICHARD E , TRAORE H A , SIDIBE S.

Tuberculose péritonéale chez l'africain de l'Ouest.
Ann Gastro-Enterol Hepatol 1988 ; 24 : 203-210.

28- KODJOH N , BAGNAN KO , HOUNTONDI A ,ATCHADE D.
La tuberculose péritonéale de l'adulte au CNHU de Cotonou.

Aspects épidémiologiques, cliniques, et évolutifs : A propos de 28 cas.

Publications Médicales Africaines Mai / Juin/ Juillet 1992, N° 21 : 38-34.

29- MAIGA M.

La ponction biopsie du foie au cours de la tuberculose pleuro-pulmonaire de l'adulte à Bamako : A propos de 34 cas.

Thèse, Med, Bko, 1980, 10, 64 p.

30- BENELBARH DADI et al

La forme pseudotumorale de la tuberculose hépatique à propos de cinq cas.

Ann Gastro-enterol Hepatol 1995 ;31 : 277-280.

31- Tuberculose

In : P. M. GIRARD, CH KATLMA, G PIALOUX.

SIDA, édition, 1998

Paris : DOIN, 1998. PP 203-209.

32- SIDA Info

Mise au point : tuberculose et infection à VIH.

Institut de médecine et d'épidémiologie tropicale, 1992.

INSER 413, 12, 27p.

33- FLASKERUD J H.

VIH/ SIDA.

Bayard, édition, 1994 ;5 : 15-150.

34- HUCHON G.

Tuberculose thoracique traitement éditions techniques.

Encycl Med Chir Paris, thérapeutique ; 25- 110- B, 1993

35- Traitement de la tuberculose

Principes à l'intention des programmes nationaux

2^{ème} édition 97.

WHO / TB / 97 .220 .OMS.

36- Bertrand DAUTZENBERG

Traitement de la tuberculose.

Rev Prat 1996 ; 46 : 1350-1355.

37- JOUVESHOMME S , DAUTZENBERG B.

La chimiothérapie antituberculeuse.

Rev Mal Respir 1997 ; 14:5S88-5S104.

38- DAUTZENBERG B.

Traitement de la tuberculose en France.
Rev Pneumol Clin 1994 ; 50 : 256- 259.

39- TATTEVIN P et al.

La tuberculose : Actualités thérapeutiques.
Presse Med 1996 ; 25 : 1909-1915

40- François DURAND , Jacques BERNUAU , Dominique PESSAYRE.

Hépatotoxicité des médicaments antituberculeux : implication pratique pour la surveillance.
Gastro enterol Clin Biol 1998 ; 22:117-120

41- PAPILLON F , BREAU J , CHRETIEN J.

Traitement de la tuberculose
Thérapeutique Médicale,
Flammarion Méd sciences, chap 66 p 531- 541

42- APPIT.

Le généraliste et la pathologie infectieuse.
1^{ère} édition, 1995

43- APPIT.

Maladies infectieuses
6^{ème} édition, 1999

44- DAUTZENBERG G , DEKIMECHE A.

Chimiothérapie antituberculeuse
Editions techniques encycl Méd Chir (Paris FRANCE).
Pneumologie, 6- 019- a- 35, 1995,10p.

45 - CISSE A.

Aspects diagnostics et thérapeutiques de la tuberculose en médecine interne de l'hôpital du point G. A propos de 160 cas
These, Med, Bamako, 1985; 30

46- BELEMBAOGO E , MOUSSAVOU-KOMBILA JR, NZENZE R, ABIOME S, CONIQUET-FOLQUET L, MISSONGA et al.

Efficacité et tolérance des antituberculeux à propos de 104 cas.
*Med Afr Noire*1997; 44: 466-9.

47- SCHABERG T , REBHAN K , LODE H.

Risk factors for side- effects of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis.

The Eur Resp J 96 ; 9 : 2026- 2030.

48- RADAL M , JONVILLE BERA AP, VAN- EGROO- C, CARRE- P , LEMARIE E , AUTRET E.

Eruption après la première prise d'une chimiothérapie standard antituberculeuse : Penser au pyrazinamide

Rev Mal Resp 1988 ; 15 : 303- 306

49- PERDU D,LAVAUD F,PREVOST A,DESCHAMPS F, CAMBIE.

Erythema multiforme due to pyrazinamide.

Departement of Respiratory Diseases and Allergology 1996 ; 51 : 340- 342

50-HIRAOKA K , NAGATA N , SUZUKI K , KAWAJIRI T et al.

A case pulmonary reaction with skin eruption showing a positive peripheral lymphocyte stimulation test result for ethambutol.

Sangyo ika Daigaku Zasshi 1998 ; 20 : 145-51

51- SANCHEZ ALBISUAO I , VIDAL ML , JOVAVERDEG, DEL CASTILLO F, DE JOSE M I, GARCIA-HORTELANO J.

Tolerance of pyrazinamide in short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis .

*The pediatric Infect Dis J*1997;16:760-763.

52- PADMINI R , SRINIVASAN S , NALINI P , MAHADEVAN S.

Short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis.

*J of Trop pediatrics*1993;36:361-364.

53- KUABAN C , HAGBE P.

Hépatite aiguë au cours du traitement antituberculeux, cause iatrogène ou étiologie virale.

Med Afr Noire 1995 ; 42 : 394-396.

54- MITCHELL I , WENDON J , FITTS , WILLIAMS R.

Anti-tuberculous therapy and acute liver failure

Lancet : (British édition) 1995 ; 345: 555-556

55- CORBELLAX , VADILLO M , CABELLOS C , FERNANDEZ VILADRICH P , RUFÍ G.

Hypersensitivity hepatitis due to pyrazinamide.

*Scand J of Infect Dis*1995;27:93-94.

56- ALTMAN C , BIOUR M , GRANG JD.

Toxicité hépatique des antituberculeux. Rôle des différents médicaments.
199 Observations.

Presse Med 1993 ; 22: 1212-6

57- GUERIN B, JOLY V, VALLÉE et al.

Influence of HIV status on the toxicity of antituberculosis drugs.

ICCAC 1994; 1363.

58 GORTA , FALGUERA M , SCHONENBERGER JA.

Toxicidad de la rifampicina en pacientes con infección VIH. Estudio de la
Incidencia y factores de riesgo.

Ann Med interne 1997 ; 14 : 559-64

59- DE VRIESE AS , ROBBRECHT DL , VANEHOLDER RC.

Rifampicin associated acute renal failure : pathophysiologic immunologic and
clinical features.

Am J Of Kidney Dis 1998 ; 31: 108-115.

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

N° D'identification :

Service : Médecine interne HPG et Pneumologie

Nom : Prénom : Age : Sexe :

Profession : Ethnie : Domicile :

Niveau de vie :

Motif d'hospitalisation :

Histoire de la maladie

IV. POUMONS

Examen.....
.....
.....
.....
.....

V. URO GENITAL

TR.....
.....
.....
.....
.....

TV.....
.....
.....
.....
.....

OGE.....
.....

VI. NEUROLOGIE

Conscience :..... ROT
:.....

Sensibilité :..... RCP
:.....

Motricité.....
.....

VII GANGLIONS ET RATE

.....
.....
.....
.....
.....
.....

VIII. OSTEO-ARTICULAIRE

Arthralgie siège

.....
.....
.....
.....
.....

Gonflement articulaire Siège

.....

IX ENDOCRINIEN

Tyroïde

.....
.....
.....
.....
.....

Sein

.....
.....
.....
.....
.....

Testicule

.....
.....
.....
.....
.....

X. ORL

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

XI. OPHTALMOLOGIQUE

Trouble de la vision des
couleurs.....

.....
.....
.....

Hypothèses diagnostiques

.....
.....
.....
.....

Examens complémentaires

1. Biochimie

Transaminases ASAT ALAT					
Phosphatases Alcalines GGT					
Bilirubinémie T / C					
Fersérique TIBC					
Créatininémie					
Azotémie					
Glycémie					
Calcémie					
Protéinurie 24 h					
Autres					

2. Parasito-Bactériologie

Crâchats BK	Date
Hémoculture	
Uroculture	
Culture sur Löweinstein	
Autre à préciser	
ECBU	

3. HEMATOLOGIE

Date	
hémogramme	
GR	
HB	
HT	
VGM	
CCMH	
TC MH	
Réticulo	
Plaquettes	
GB	
PN	
Pe	
B	
L	
M	
Autres à préciser	
VS	

4. Immunohématologie - hémostase

Date.....

.....

INR.....

.....

TP.....

.....

TC..... TS.....

TCK.....

Coombsdirect :..... Groupe

.....

Coombsindirect :..... Rhésus

.....

5. SEROLOGIE

HIV1

.....

.....

HIV2

.....

.....

Autres (à préciser)

.....

IDR

.....

.....

AgHBS

.....

...

EXAMENS SPECIALISES

Radiothorax

.....

.....

.....

.....

.....

Autres radiologies

.....

.....

.....

.....

.....

Laparoscopie

.....

Biopsie :..... N° :..... Date :..... Organe

.....

.....
.....
.....
.....

Cytologie ganglionnaire

.....
.....
.....
.....

Liquide pathologique (à préciser)

.....

Cytologie

.....

Chimie

.....
.....

Bactériologie

.....

Culture

.....
.....

PAF (à préciser) N° :..... Date :..... Organe

.....
.....
.....
.....

Fibroskopie OGD (date, conclusion)

.....

- Echographie (date, conclusion) à préciser

.....

FOD et G (date conclusion)

.....

Audiogramme (date, conclusion)

.....

DIAGNOSTIC RETENU

Nature de la tuberculose

.....

Les éléments positifs du diagnostic

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Associations :

HIV1.....

HIV2.....

Autres affections à préciser

.....

TRAITEMENT

Régimes :.....

Durée (mois)

.....

Médicaments

doses (j) Durée (mois)

.....

.....

Traitement symptomatique

.....

.....

.....

EVOLUTION

Surveillance clinique

J0
J7
J15
J21
J28
M1
M2
M3
M4
M5
M6
M7
M8

FICHE SIGNALITIQUE

Titre de la thèse

ETUDE DES EFFETS SECONDAIRES DES ANTITUBERCULEUX DANS LE SERVICE DE MEDECINE INTERNE , ET DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE DE L'HÔPITAL DU POINT G A BAMAKO

Auteurs : Seydou Amara DICKO

Nationalité : Malienne

Année de soutenance : 1999-2000

Ville de soutenance : Bamako (Mali)

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMPOS

Secteur d'intérêt : La santé publique.

Résumé :

Cette étude évaluait les effets secondaires des antituberculeux en médecine interne et en pneumologie. Elle a porté sur 101 patients traités pour une tuberculose. La surveillance au cours du traitement a été clinique et/ou biologique.

Au terme de notre étude 32 patients sur 101 ont présenté des effets indésirables soit 31,68%.

L'âge moyen de nos patients était de 37,5 ans pour un sexe ratio de 1,14 en faveur des hommes.

Ces patients ont bénéficié d'une quadrithérapie antituberculeuse (régime de catégorie I) dans 62,5% des cas.

Les intolérances cliniques observés au cours du traitement étaient essentiellement des réactions cutanées (43,7%), des troubles neurologiques (43,8%), des arthralgies (37,5%).

Les anomalies biologiques constatées ont été une hyperuricémie (87,5%), une cytolyse hépatique (18,8%). Ces intolérances cliniques ont régressé avec les antihistaminiques, la vitaminothérapie, les antigoutteux administrés.

L'évolution a été favorable sous traitement symptomatique et/ou après modification du schéma thérapeutique initial.

Une surveillance rigoureuse clinique et biologique avec une prise en charge correcte des intolérances au cours du traitement permet de diminuer la mortalité et la morbidité liées au traitement même de la tuberculose.

MOTS CLES : Effets indésirables, Intolérances, Antituberculeux.

A notre maître et président du jury :

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

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.