

Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

ANNEE 1985

85-17-34

N° 34

Contribution à l'étude de la chimiothérapie de courte durée dans le traitement de la tuberculose pulmonaire au Mali

THESE

Présentée et soutenue publiquement le ~~15~~ ¹⁶ ~~Novembre~~ 1985 devant l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali.

Par Mamadou Yamara Sunogo
pour obtenir le grade de **Docteur en Médecine**
(Diplôme d'Etat)

Examineurs :

PRESIDENT :	Professeur Mamadou Dembé
MEMBRES :	Professeur Souleymane Sangaré
	Professeur Bréhima Koumaré
	Docteur Issa Traoré

PROFESSEURS RESIDANT A BAMAKO

Professeur Aliou BA	OPHTHALMOLOGIE
Professeur Bocar SALL	ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
Professeur Philippe RANQUE	PARASITOLOGIE
Professeur Mamadou DEMBELE	CHIRURGIE GENERALE
Professeur Souleymane SANGARE	PNEUMO-PHTISIOLOGIE
Professeur Ag RHALY	MEDECINE INTERNE
Professeur Aly GUINDO	GASTRO-ENTEROLOGIE
Professeur Mamadou Kouréissi TOURE	CARDIOLOGIE
Professeur Yaya FOFANA	HEMATOLOGIE
Professeur Mahamane MAIGA	NEPHROLOGIE
Professeur Mamadou Lamine TRAORE	CHIRURGIE GENERALE-MEDECINE LEGALE
Professeur Abdel Karim KOUHARE	ANATOMIE-CHIRURGIE GENERALE
Professeur Bréhima KOUHARE	MICROBIOLOGIE
Professeur Siné BAYO	HISTO-EMBRYOLOGIE-ANATOMIE- PATHOLOGIE
Professeur Boubou DIARRA	BACTERIOLOGIE
Professeur Moussa ARAMA	CHIMIE ORGANIQUE-ANALYTIQUE
Professeur Niamanto DIARRA	MATHEMATIQUES
Professeur N'Golo DIARRA	BOTANIQUE
Professeur Salikou SANOGO	PHYSIQUE
Professeur Mamadou KOUHARE	PHARMACOLOGIE-MATIERES MEDICALES
Professeur Sidi Yaya SIMAGA	SANTE PUBLIQUE
Professeur Souleymane TRAORE	PHYSIOLOGIE GENERALE
Professeur Yéya Tiémoko TOURE	BIOLOGIE
Professeur Amadou DLALLO	GENETIQUE-ZOOLOGIE

ASSISTANTS-CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Abderhamane Sidèye BAIGA	PARASITOLOGIE
Docteur Sery Ibrahima KABA	SANTE PUBLIQUE
Docteur Balla COULIBALY	PEDIATRIE
Docteur Boubacar CISSE	DERMATO-LEPROLOGIE
Docteur Issa TRAORE	RADIOLOGIE
Docteur Sidi Yéya TOURE	ANESTHESIE-REANIMATION
Docteur Baba KOUMARE	PSYCHIATRIE
Docteur Jean Pierre COUDRAY	PSYCHIATRIE
Docteur Aly Nouhoum DIALLO	MEDECINE INTERNE
Docteur Mamadou Marouf KEITA	PEDIATRIE
Docteur Toumani SIDIBE	PEDIATRIE
Docteur Moussa TRAORE	NEUROLOGIE
Docteur Eric PICHARD	SEMILOGIE MEDICALE-HEMATOLOGIE
Docteur Gérald GROSSETETE	DERMATO-LEPROLOGIE
Docteur Marc JARRAUD	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Bénitiéni FOFANA	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Mme SY Aïda SOW	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Amadou Ingré DOLO	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Kalilou OUARTARA	UROLOGIE
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA	STOMATOLOGIE
Docteur Massaoulé SAMAKE	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Salif DIAKITE	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Abdou Alassane TOURE	CHIRURGIE-SEMIC-CHIRURGICALE
Docteur Djibril SANGARE	CHIRURGIE
Docteur Sambou SOUMARE	CHIRURGIE
Docteur LE DU	PARASITOLOGIE
Docteur Moussa Issa DIARRA	BIOFYSIQUE
Docteur Mme THIAM Aïssata SOW	BIOFYSIQUE
Docteur Daouda DIALLO	CHIMIE MINERALE
Docteur Abdoulaye KOUMARE	CHIMIE GENERALE-ORGANIQUE-ANALYTIQUE
Docteur Mama CISSE	CHIMIE GENERALE
Docteur Sanoussi KONATE	SANTE PUBLIQUE
Docteur Georges SOULA	SANTE PUBLIQUE
Docteur Fascal	SANTE PUBLIQUE
Docteur Boubacar CISSE	TOXICOLOGIE
Docteur Elimane MARIKO	PHARMACODYNAMIE

CHARGES DE COURS

Docteur Gérald TRUSCHEL	ANATOMIE-SEMIOLOGIE CHIRURGICALE
Docteur Boukassoum HAIDARA	GALENIQUE
Professeur N'Golo DIARRA	BOTANIQUE
Professeur Souleymane TRAORE	PHYSIOLOGIE GENERALE
Professeur Niamanto DIARRA	MATHEMATIQUES
Docteur Boubacar KANTE	GALENIQUE
Professeur Boubou DIARRA	PARASITOLOGIE
Docteur Abdoulaye DIALLO	GESTION
Docteur Bakary SACKO	BIOCHIMIE
Docteur Souleymane DIA	PHARMACIE CHIMIQUE
Docteur Modibo DIARRA	BIOCHIMIE-NUTRITION
Docteur Jacqueline CISSE	BIOLOGIE ANIMALE
Monsieur Cheick Tidiani TANDIA	HYGIENE DU MILIEU
Monsieur Ibrahim CAMARA	HYGIENE DU MILIEU
Docteur Sory Ibrahim KABA	SANTE PUBLIQUE

THE FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION

NO 1111 3 11 SHEETS 11 11

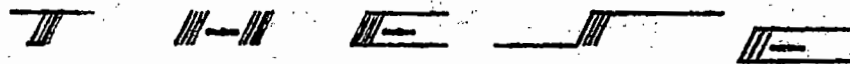
1111 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11



1985

N° 34

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA CHIMIOETHERAPIE DE COURTE DUREE DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE AU MALI



Présentée et soutenue publiquement le 15 NOVEMBRE 1985 devant l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali.



Par MAMADOU AMARA ANOGO
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

EXAMINATEURS :

- PRESIDENT : Professeur Mamadou DEMBELE
MEMBRES : (Professeur Souleymane SANGARE)
(Professeur Bréhima KOUHLARE)
(Docteur Issa TRAORE)

ECOLE **N**ATIONALE DE **M**EDECINE ET DE **P**HARMACIE

DU **M**ALI

ANNÉE **A**CADEMIQUE : 1984 - 1985

Directeur Général..... Professeur Aliou BA
Directeur Général Adjoint Professeur Bocar SALL
Conseiller Technique Professeur Philippe RANQUE
Secrétaire Général Monsieur Demba DOUCOURE
Econome Monsieur Philippe SAYE

PROFESSEURS **M**ISSIONNAIRES

Docteur MILLIET O.R.L.
Professeur Francis MIRANDA BIOCHIMIE
Professeur Alain GERAULT BIOCHIMIE
Professeur Michel QUILICI IMMUNOLOGIE
Docteur François ROUX BIOPHYSIQUE
Professeur Lambert GIONO-BARBER PHARMACODYNAMIE
Professeur Oumar SYLLA PHARMACIE CHIMIQUE
Docteur Jean REYNIER PHARMACIE GALENIQUE
Docteur Mlle Marie Hélène ROCHAT PHARMACIE GALENIQUE
Docteur Guy BECHIS BIOCHIMIE
Docteur Mme GIONO-PAULETTE BARBER ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE
Monsieur EL Hadj Maktar WADE BIBLIOGRAPHIE

A MON PERE : Fau Vamara SANOGO

Décédé le 19 Août 1982 par suite d'accident vasculaire cérébral (A.V.C.).

Vous avez été cruellement arrachés à notre amour.

Vos grandes qualités tant humaines qu'intellectuelles vous ont fait porter un vif intérêt au choix de cette discipline.

Vous resterez pour nous une source éternelle d'inspiration.

Cette thèse n'est que le faible témoignage de ma reconnaissance et je souhaite être digne de votre confiance et de votre estime.

" Que votre âme repose en paix ".

A MA MERE : Djegué SIDIBE

En reconnaissance de la tendre affection que vous n'avez cessé de me porter et en témoignage de mon indéfectible attachement.

Puisse ce travail vous apporter une satisfaction légitime.

A MES MERES : Tata - Tenin et Nabintou

En reconnaissance des soins qu'elles m'ont entouré et de l'estime dont j'ai été l'objet.

Trouvez ici toute l'affection que je vous porte.

A MON ONCLE : Adama SANOGO

Vous n'avez jamais cessé de porter un intérêt particulier à mes études.

En témoignage de tout ce que vous avez fait pour moi.

Puisse ce travail être l'expression sincère de ma profonde gratitude et de mon indéfectible attachement.

A MES ONCLES: Birama KONE ;

Zana KONE ;

Yaya SANOGO ;

Ladji SANOGO ;

Faboly BENGALY.

Pour l'estime qu'ils n'ont cessé de témoigner à mon égard.

A MA TANTE : Kadiatou BAGAYOKO

En témoignage de ma reconnaissance, trouvez ici toute mon affection.

A MES FRERES

En particulier à :

- Mamadou SIDIBE ;
- Samba SANGARE ;
- Kalilou SANOGO ;
- Idrissa SANOGO ;

En témoignage de ma reconnaissance et de mon affection fraternelle.

A MES SOEURS

En particulier à :

- Aïssata SANOGO ;
- Oumou SANOGO ;
- Fatoumata SANOGO ;
- Ami BAGAYOKO

Pour leurs efforts et leurs sacrifices.

Puisse ce travail être l'expression de ma fraternelle gratitude.

A MES AMIS ET COLLEGUES DU LYCEE BADALA :

- Moumine SANOGO ;
- Konotio SANOGO ;
- Famoussa BAGAYOKO ;
- Amadou SIDIBE ;
- Kalifa SABAKE ;
- Karim CAMARA.

En souvenir des durs moments que nous avons passés ensemble.

A MES AMIS D'ENFANCE

- Kader CAMARA ;
- Mamadou KONE ;
- Magnan DIARRA ;
- Zoumana KONE ;
- Nouroum ONGOLEBA.

Pour les remercier de tout le concours, la sympathie dont j'ai constamment bénéficié auprès d'eux.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

.../....

A MES AMIS :

- Boubacar THERA ;
- Modibo DIAKITE ;
- Mamadou SOUMARE ;
- Mamadou CABARA dit ANTONIO.

Trouvez . ici l'expression de toute mon amitié.

A TOUT LE PERSONNEL DE LA CHIRURGIE G DE L'HOPITAL DU POINT G ET DU PAVILLON DOLO

En particulier :

- Docteur Abdoul Kader TRAORE dit "DIOP" ;
- Monsieur Lassine TRAORE dit "L.T." ;
- Monsieur N'DIAYE.

Pour les remercier du concours qu'ils m'ont prêté lors de l'hospitalisation de notre maman. Toute ma reconnaissance.

A MES CAMARADES DE PROMOTION DU SERVICE DE PNEUMOPHYSIOLOGIE :

- Mariam KONANDJI ;
- Sékou TRAORE.

A MES AMIS :

En souvenir des durs moments que nous avons passés ensemble.

- Boubacar THERA ;

A MON DIRECTEUR DU PREMIER CYCLE :

- Monsieur SOUMARE ;
- Monsieur Ouattara DIALLO
- Mamadou CABARA dit ANTONIO.

A TOUS MES MAITRES DU PREMIER CYCLE, DU SECOND CYCLE ET DU LYCEE

A TOUS MES PROFESSEURS DE L'ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE (E.N.M.P.)

En particulier :

Pour l'enseignement et l'initiation professionnelle qu'ils m'ont donnés.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

- Monsieur N'DIAYE

Pour les remerciements de concours qu'ils m'ont prêté lors de l'hospitalisation de notre maman. Toute ma reconnaissance.

A MES CAMARADES DE PROMOTION DU SERVICE DE PNEUMOPHYSIOLOGIE :

- Mariam KONANDJI ;
- Sékou TRAORE.

A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE DE PNEUMOPHTISIOLOGIE DE L'HOPITAL DU POINT G

Pour leur franche collaboration,

J'exprime toute ma reconnaissance.

En particulier

- Au Docteur Bah KEITA

J'exprime ma reconnaissance pour la précieuse portion de connaissance qu'il m'a transmise et le concours qu'il m'a prêté pour la réalisation de ce travail.

- Au Docteur Boubacar DIALLO, j'exprime toute ma reconnaissance.

- Aux Majors :

- Oumar DEMBÈLE ;

- Oumar SIDIBE ;

- Sadio KOUYATE ;

- Drissa KONATE.

J'exprime toute ma reconnaissance.

A TOUT LE PERSONNEL DE L'E.N.M.P.

En particulier au Professeur Aliou BA, Directeur Général de l'Ecole de Médecine du Mali ;

Vous n'avez rien ménagé pour le bon déroulement de notre cycle.

Acceptez ici nos remerciements.

A MONSIEUR ADAMA SANOGO, Directeur National de l'Administration Pénitentiaire du Mali.

En reconnaissance du concours précieux qu'il m'a prêté pour la réalisation de ce travail.

A MONSIEUR DAOURA SOGODOGO

Pour l'inestimable effort qu'il a déployé au cours de la dactylographie de cette thèse.

Toute ma reconnaissance.

P **N**OTRE **M**AITRE ET **P**RESIDENT DE **J**URY

MONSIEUR LE PROFESSEUR **M**ALADOU **D**EIBELE

- Professeur agrégé de chirurgie ;
- Chef de service de chirurgie "A" de l'Hôpital du Point "G" Bamako ;
- Ministre de la Santé Publique et des Affaires Sociales du Mali.

Vous nous faites le très grand honneur de présider notre Jury de thèse, malgré vos multiples occupations.

Nous avons su apprécier l'étendue de votre savoir, vos excellentes qualités de pédagogue et votre grand talent de chirurgien.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre profond respect.

A **N**OTRE **M**AITRE ET **D**IRECTEUR DE **T**HÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOULEYMANE SANGARE

- Professeur agrégé de Pneumophtisiologie
- Chef du service de Pneumophtisiologie de l'Hôpital du Point "G"
- Médecin-chef de la lutte antituberculeuse et de la section des immunisations du Mali.

Nous sommes très honorés qu'il ait bien voulu accepter la direction de ce travail, malgré ses multiples occupations et nous faire bénéficier de sa très grande compétence en Pneumophtisiologie.

En nous suggérant ce travail, en nous guidant dans sa réalisation vous nous avez appris à être clair et concis.

Votre rigueur dans la recherche scientifique, vos multiples qualités humaines, votre sympathie paternelle ont forcé notre admiration pour vous.

Vous nous avez consacré une grande partie de vos heures précieuses, même aux heures tardives de la nuit vous vous êtes montré prêts à nous aider.

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

A **N**OTRE **N**AIRE ET **J**UGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BREHIMA KOUHARE

- Professeur agrégé de Bactériologie
- Chef de service de Bactériologie I.N.R.S.P. Bamako

Nous avons apprécié vos qualités de formateur et l'étendue de votre savoir lors de nos études.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Veillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude.

A **N**OTRE **M**AITRE ET **J**UGE

MONSIEUR LE DOCTEUR ISSA TRAORE

Chef de service de Radiologie de l'Hôpital du Point "G" Bamako.

Au cours de nos études nous avons apprécié la clarté de votre enseignement et admiré la simplicité de votre accueil.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu siéger dans notre Jury et pour l'aide précieuse que vous nous avez accordée au cours de nos travaux.

Veillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude.

I	<u>INTRODUCTION</u>	7
I.	<u>HISTORIQUE DU TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE</u>	4
I.1.	<u>Avant l'ère de la Chimiothérapie</u>	5
I.1.1.	Le traitement médical	5
I.1.2.	Le traitement chirurgical	6
I.2.	<u>L'ère de la Chimiothérapie</u>	9
I.2.1.	Les sels d'or	9
I.2.2.	Les sulfones	10
I.2.3.	Les antibiotiques ; ;	10
II.	<u>MEDICAMENTS ANTITUBERCULEUX " ESSENTIELS "</u>	13
II.1.	Rifampicine	14
II.2.	Isoniazide	16
II.3.	Streptomycine	23
II.4.	Pyrazinamide	26
II.5.	Ethambutol	28
II.6.	Thiacétazone	30
III.	<u>CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS ANTITUBERCULEUX</u>	32
IV.	<u>PRINCIPES DE BASE DE LA CHIMIOTHERAPIE ANTITUBERCULEUSE MODERNE</u>	37
IV.1.	<u>Travaux de Madras et Bengalar</u>	38
IV.1.2.	Acquisitions récentes relatives aux caractères du germe	40
IV.3.	Acquisitions récentes relatives au mode d'action des médicaments antituberculeux	42
V.	<u>ETUDE PERSONNELLE</u>	43
V.1.	<u>Matériel et méthode d'étude</u>	44
V.1.1.	<u>Critères de choix des malades</u>	44
V.1.2.	<u>Méthode d'étude</u>	44
V.1.2.2.	Le régime thérapeutique étudié	45
V.1.3.1.	Examen bactériologique direct de l'expectoration	47
V.1.3.2.	Examens radiologiques	47
V.1.3.3.	Autres examens paracliniques	47

V.2.1.- Examen bactériologique direct de l'expectoration.....	48
V.2.2.- Aspects radiologiques des lésions	48
V.3.- Résultats	50
V.3.1.- Appréciation des résultats du traitement	50
V.3.1.1.- Evolution bactériologique	50
V.3.1.2.- Evolution radiologique	50
V.3.2.- Tolérance et toxicité du régime thérapeutique utilisé ?...	57
VI.- <u>COMMENTAIRES</u>	58
VI.1.- Population de l'étude	59
VI.2.- Résultats bactériologiques (négativation des expectorations)	59
VI.3.- Résultats radiologiques (évolution des lésions radiologiques)	61
VI.4.- Tolérance et toxicité du régime thérapeutique utilisé.....	62
VI.5.- Proposition pour un régime court de premier traitement (traitement initial).....	62
VI.6.- Proposition pour un régime court de retraitement	63
VII.- CONCLUSION	65
VIII.- BIBLIOGRAPHIE	69

I N T R O D U C T I O N

INTRODUCTION

Un siècle après l'isolement du mycobactérium tuberculosis par Robert KOCH, la tuberculose, malgré une spectaculaire régression dans les pays nantis au rythme de 10 à 15 % par an, constitue toujours un véritable fléau social dans les pays en voie de développement où la situation n'a pas beaucoup changé au cours des vingt dernières années. Et on peut être surpris d'apprendre que le nombre absolu des cas a augmenté du fait de l'explosion démographique alors que les taux sont restés semblables ou même ont quelque peu diminué. Dans les pays en développement le risque de morbidité est de 10 à 50 fois supérieur à celui des pays industrialisés.

Au Mali, on estime à 180 pour 100.000 habitants l'incidence annuelle des nouveaux cas bacillifères, ce qui signifie que chaque année, environ 14.400 nouveaux cas éclosent au sein des 8.000.000 d'habitants qui peuplent notre pays.

Malgré l'existence d'un programme national de lutte antituberculeuse bien conçu et appliqué à l'échelle nationale depuis plusieurs années, les services de santé n'arrivent à diagnostiquer et à mettre en traitement qu'un maximum de 2.500 cas par an parmi lesquels 40 % environ subissent un traitement correcte, 50 % abandonnant toute prise de médicament avant la fin du 6ème mois. Ainsi, malgré l'existence d'un arsenal thérapeutique efficace, nous avons été frappés dans notre pratique hospitalière quotidienne par de nombreux cas de tuberculoses pulmonaires graves résistant aux régimes thérapeutiques couramment utilisés et entraînant très souvent la mort des sujets qui en sont atteints.

La longueur du traitement apparaît comme le facteur clef des échecs thérapeutiques.

D'où l'intérêt de ce travail qui se propose d'étudier l'efficacité d'un régime court de 6 mois associant 4 médicaments antituberculeux administrés en deux phases :

- Une phase initiale intensive de deux mois avec administration des 4 médicaments : Streptomycine, Isoniazide, Rifampicine et Myambutol.

- Une phase de consolidation de quatre mois comportant un traitement quotidien par Isoniazide et Rifampicine et un complément bi-hebdomadaire de Streptomycine.

Cette étude permettra peut être de tirer des conclusions pouvant améliorer les résultats de notre réseau de traitement à l'échelle nationale.

ESOTONEMH // VI ED LAMILLIV // NC EOCINOLSI // -//
-•T

I.- HISTORIQUE DU TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

I.1.- Avant l'ère de la chimiothérapie

I.1.1.- Traitement médical

Avant l'ère de la chimiothérapie, le traitement médical de la tuberculose pulmonaire se résumait essentiellement en cure sanatoriale et en collapsothérapie.

I.1.1.1.- La cure sanatoriale

Elle consistait en un repos absolu, dans des établissements appelés sanatoriums, édifiés en des lieux spécialement choisis pour leur climat, généralement en altitude et loin des villes.

Cette cure sanatoriale impliquait :

- le repos au lit avec arrêt de toute activité pendant une longue durée ;
- une alimentation riche et variée, plus exactement une suralimentation avec un apport important en polyvitamines ;
- la séparation du malade de son milieu familial pendant la cure sanatoriale qui était généralement suivie d'un séjour supplémentaire dans une maison de repos (maison de post-cure).

La cure sanatoriale a persisté même après la découverte des premiers médicaments antituberculeux. Elle n'a été remise en cause qu'après les essais thérapeutiques de MADRAS et BENCALOR (87) et son abandon total date d'une dizaine d'années à peine.

I.1.1.2.- La collapsothérapie médicale

Son but était la recherche d'une cicatrisation des lésions par la mise au repos du parenchyme pulmonaire.

Plusieurs techniques étaient appliquées.

I.1.1.2.1.- Le pneumothorax thérapeutique

Il consistait à introduire de l'air filtré dans la cavité pleurale.

Le pneumothorax ainsi créé désolidarisait le poumon de la paroi thoracique supprimant ainsi la distension physiologique du poumon et permettant un repos relatif du parenchyme pulmonaire.

.../...

Le premier pneumothorax thérapeutique a été réalisé par Carlo FORLANINI EN 1894.

Lorsque ses indications étaient bien posées (lésions bien limitées) la valeur du pneumothorax thérapeutique était réelle.

Il a représenté pendant de longues années le seul traitement actif de la tuberculose pulmonaire.

Il était cependant suivi, dans beaucoup de cas, de nombreuses complications et séquelles :

- complications infectieuses
- embolies pulmonaires
- épanchements pleuraux chroniques (pyopneumothorax)
- calcifications pleurales
- perte de la valeur fonctionnelle du poumon collabé, etc...

I.1.1.2.2.- Le pneumopéritoine thérapeutique

Il consistait à insuffler de l'air dans la cavité péritonéale.

L'hémicoupe diaphragmatique était ainsi surélevée et sa mobilité physiologique diminuait considérablement.

Cela mettait le poumon (notamment les bases) au repos.

Le pneumopéritoine était une technique mineure, adjuvante plutôt qu'autonome. Il était peu efficace et ses complications étaient surtout infectieuses.

I.1.1.2.3.- Autres méthodes thérapeutiques

Beaucoup d'autres méthodes thérapeutiques ont été utilisées.

On peut citer entre autre :

- l'usage thérapeutique de la tuberculine
- l'utilisation de l'huile de chaulmogra
- etc... etc...

Elles étaient toutes peu efficaces et furent rapidement abandonnées.

I.1.2.- Traitement chirurgical

I.1.2.1.- Pneumothorax extrapleurale

Le pneumothorax extrapleurale a été codifié en 1935. Il consistait à décoller le poumon en utilisant le plan de olivage du fascia endothoracique après une résection costale limitée.

.../...

Il entraînait de nombreux incidents et accidents :

- infections et épanchements intarissables ;
- pachyexopleurite se substituant à la cavité aérienne créée à l'abandon des insufflations d'entretien ;
- épanchements sérofibrineux se substituant à l'air, cas particulièrement nombreux ;
- pyothorax et pneumopyothorax ;
- hémorragies graves ;
- perforations pleuro-pulmonaires.

Il entretenait également des complications et séquelles très voisines de celles du pneumothorax médical. Il a été complètement abandonné depuis 1955.

I.1.2.2.- Le pneumothorax extra-musculo-périosté ou " Cage d'oiseau "

Il consistait en un décollement dans un plan extrapériosté entre les muscles intercostaux, le périoste et le muscle intercostal interne restant solidaires au poumon.

L'espace entre la face interne des côtes mises à nue et le poumon recouvert du périoste était rempli de billes d'acrylique.

Le pneumothorax extra-musculo-périosté était surtout indiqué dans les cas où la fonction respiratoire devait être ménagée au maximum.

De même efficacité que le pneumothorax extrapleurale le pneumothorax extra-musculo-périosté a été plus rapidement abandonné à cause des complications dues aux migrations du matériel de synthèse.

I.1.2.3.- La phrénicectomie

Elle avait pour but de provoquer une paralysie diaphragmatique par section du nerf phrénique. Cette intervention laissait une mutilation fonctionnelle importante, car elle inhibait souvent de façon définitive la fonction du poumon sous-jacent. Par la suite, à la section fut substitué le pincement ou l'alcoolisation du nerf phrénique, qui avait le même effet paralytique sur le diaphragme et avait l'avantage d'être réversible.

.../...

Le nerf phrénique ainsi paralysé entraînait un relâchement du diaphragme qui se surelevait, supprimant la distension du parenchyme pulmonaire. Le poumon se collabait, entraînant du même coup la fermeture des cavernes tuberculeuses. Cette technique a eu une très grande vogue vers les années 1930-1936, car elle constituait une intervention minime indiquée pour des lésions non superficielles devant lesquelles le pneumothorax thérapeutique échouait.

I.1.2.4.- La Spéléotomie ou cavernostomie

Elle consistait à mettre une caverne à nue en résequant une zone suffisante de la paroi thoracique la recouvrant.

La spéléotomie était indiquée chez les insuffisants respiratoires (qui ne pouvaient pas supporter d'autres techniques), et chez les patients qui avaient gardé des cavités résiduelles après une thoracoplastie. Ses complications étaient surtout infectieuses. C'est une technique abandonnée.

I.1.2.5.- Le drainage endocavitaire de MONALDI

Il consistait à introduire un tube de petit calibre par voie intercostale dans une caverne et à la drainer.

Les complications étaient également surtout infectieuses.

I.1.2.6.- La thoracoplastie

Elle fut la technique chirurgicale de choix pendant très longtemps.

Elle consistait à la résection sous périostée d'un certain nombre de côtes, ce qui entraînait l'assouplissement de la paroi thoracique.

Le poumon se collabait, entraînant aussi l'affaissement de volumineuses cavités sous pleurales.

Les lits périostés subissaient une réossification secondaire qui maintenait le poumon définitivement collabé. La thoracoplastie entraînait de nombreuses complications et séquelles : - choc, hémorragies graves, infections, lésions du plexus brachial - déformations osseuses, dilatations des bronches, insuffisance respiratoire, plus tardivement.

.../...

I.1.2.7.- L'exérèse chirurgicale

C'est une technique encore en vigueur de nos jours. Elle consiste en une exérèse totale ou partielle (lobaire ou segmentaire) du parenchyme pulmonaire.

L'exérèse partielle pose un problème : faire réoccuper le vide qu'elle laisse par le tissu pulmonaire restant. Tantôt cette réhabilitation se fait sans difficulté, tantôt malgré des soins attentifs la loge résiduelle déshabitée persiste : elle constitue alors un point d'appel des infections et peut être à l'origine de fistules bronchiques.

L'exérèse totale laisse aussi un vide. Le médiastin a tendance à se déplacer vers ce vide à cause de l'augmentation du volume du poumon opposé. Il en résulte une diminution de l'élasticité de ce poumon. Ainsi, un poumon étant enlevé et l'autre n'étant plus suffisamment élastique, une insuffisance respiratoire de type restrictif s'installe et constitue un handicap sérieux pour le patient.

Les autres complications sont surtout :

- les hémorragies
- les fistules bronchiques
- l'apparition d'un foyer d'ensemencement contro-latéral.

I.2.- L'ère de la chimiothérapie

La chimiothérapie antituberculeuse n'a connu une véritable révolution qu'à partir de la 2ème moitié de ce siècle.

1.2.1.- Les sels d'or

La chimiothérapie antituberculeuse a fait ses premiers pas avec les sels d'or (chrysothérapie). Au début la sanocrysine employée à des doses élevées provoqua des troubles digestifs divers, des troubles hépatiques, des troubles rénaux, des réactions thermiques, des accidents cutanés divers etc...

La diminution des doses entraîna une diminution en fréquence et en intensité de ces effets secondaires.

Cela permit à M. GRASSI en 1934 (42) d'obtenir "32 % de résultats favorables et 9 % de résultats appréciables" chez 200 tuberculeux pulmonaires.

.../...

Néanmoins les sels d'or furent très vite abandonnés à cause de leurs effets secondaires et de leur efficacité discutable.

I.2.2.- Les sulfones

Un peu plus tard, en 1940, fut découvert l'effet bactériostatique chez le cobaye infecté par le bacille tuberculeux d'un dérivé de la dapsonne connue sous le nom de promine. Cependant l'action de la dapsonne et des autres sulfones sur la tuberculose humaine se révéla décevante et ces substances furent rapidement abandonnées.

I.2.3.- Les antibiotiques

1.- La Streptomycine

En Janvier 1944, en pleine guerre mondiale, WAKSMAN, ELISABETH et BUCIE, ALBERT SHATZ, après des recherches dont le début remontait à 1934 isolèrent la streptomycine.

Cette découverte révolutionna le traitement de la tuberculose pulmonaire, notamment celui de la granulie qui était mortelle dans 100 % des cas.

2.- L'Isoniazide

En 1950, GRUNBERT et SHNITZER isolèrent un dérivé du nicotinamide; l'hydrazine de l'acide isonicotinique (I.N.H. ou Isoniazide) qui se révéla très actif sur la tuberculose expérimentale de la souris.

Cette découverte fut portée à la connaissance du corps médical et du public par les communications de ROBITZEK et SELIKOFF en Janvier 1952.

Son association à la streptomycine et au P.A.S. donna naissance au premier régime de chimiothérapie réellement efficace sur la tuberculose.

L'I.N.H. constitue actuellement le deuxième produit le plus efficace sur le mycobactérium tuberculosis. Ses dérivés autrefois utilisés (I.N.H.C-mycobactyl), Isoniamyl, Pasiniazide etc...) sont actuellement abandonnés.

3.- La Pyrazinamide

Elle fut découverte en 1952. Étudiée la même année aux Etats Unis par KUSHNER, elle connut un grand succès en Russie et en Italie.

.../...

Elle était utilisée à des doses de 3 g. et plus et fut rapidement abandonnée à cause de son hépatotoxicité. Mais la diminution de ces doses et la découverte par la suite de son activité sur les bacilles intracellulaires ont conduit à sa réintégration dans les régimes thérapeutiques actuellement utilisés. En même temps que la pyrazinamide, fut découverte la morphazinamide qui en est un dérivé. Elle est actuellement abandonnée car très peu efficace bien que moins toxique.

4.- Les Thiosemicarbazones

Les thiosemicarbazones sont des médicaments d'usage très ancien, ils ont presque tous été abandonnés à l'exception de la thiacétazone dont plusieurs travaux ont mis en évidence l'activité très modérée sur le mycobactérium tuberculosis et les effets secondaires (notamment les troubles digestifs).

Malgré cela, son prix de revient très bas fait qu'elle est toujours utilisée dans la chimiothérapie actuelle de la tuberculose pulmonaire.

5.- L'Ethambutol

En 1961 WILKINSON découvre un corps chimique appelé Ethambutol. En 1963 plusieurs auteurs aux Etats Unis, en Angleterre et en France, l'étudient sur les plans biologiques et cliniques et démontrent qu'il a une activité intense sur le bacille tuberculeux.

L'Ethambutol a été l'un des premiers médicaments antituberculeux ^{les} mieux tolérés connus. Il appartient au groupe des éthylènes-diamines. Utilisé depuis un quart de siècle environ, il continue à rendre de grands services à la chimiothérapie antituberculeuse. Son dérivé dextrogyre actuellement employé est plus actif et moins toxique pour le nerf optique.

6.- La Rifampicine

En 1957 a été isolée de streptomyces méditerranéi une substance nouvelle : la Rifamycine B.

En 1965 les travaux de SENSI, MAGGI, FURESZ, PALLANZA et ARIOLI, ont abouti à la mise au point d'un dérivé de cette substance, la Rifamycine A.N.P. ou Rifampicine. Le haut pouvoir bactéricide de la Rifampicine sur le mycobactérium tuberculosis à la fois in vitro et in vivo a été mise en évidence par de nombreuses études : elle s'est révélée beaucoup plus puissante que tous les médicaments antituberculeux utilisés antérieurement.

Son introduction dans la thérapeutique de la tuberculose pulmonaire a non seulement permis l'apparition de la chimiothérapie de courte durée, mais aussi le traitement de certaines tuberculoses dites "incurables".

II.-

W EDICAMENTS

ANTITUBERCULEUX

" **E**SENTIELS "

En 1975, la Commission du traitement de l'Union Internationale contre la Tuberculose (U.I.C.T.) dénombreait 12 médicaments utilisés dans le monde contre la tuberculose (25).

En 1982 à Buenos-Aires (26), cette même Commission en considérait six comme "essentiels". Ce sont ces six qu'il nous a paru intéressant d'étudier ici pour montrer la place que chacun d'eux occupe dans l'arsenal thérapeutique actuel de la tuberculose pulmonaire.

II.1.- La Rifampicine

La Rifampicine est un dérivé sémi-synthétique de la Rifamycine S.V., elle-même issue de la transformation de la Rifamycine B produite par le streptomycetes méditerranéi.

II.1.1.- Résorption - Concentration sérique - Diffusion

• Après une prise orale, la Rifampicine est absorbée au niveau de l'intestin grêle. La résorption atteint 100 % lorsqu'elle est administrée à jeun.

• Le pic sérique est atteint en 2 à 3 heures en moyenne. Ce pic est fonction :

- de la dose administrée,
- de certains états pathologiques (Insuffisance rénale ou Hépatique),
- de la prise simultanée de certains médicaments (barbiturique, probenicide),
- sa diffusion dans l'organisme est remarquablement bonne.

II.1.2.- Métabolisme

La Rifampicine est métabolisée au niveau du foie. Elle est partiellement transformée par les enzymes hépatiques en désacétyl-rifampicine.

La Rifampicine non transformée et son dérivé acétylé sont excrétés dans la bile. La Rifampicine est réabsorbée au niveau de l'intestin : d'où l'existence d'un cycle entéro-hépatique qui maintient le taux sérique élevé. Elle est éliminée essentiellement par les urines et les fécès.

.../...

II.1.3.- Activité antibactérienne

La Rifampicine est un antibiotique à large spectre. Mais nous n'envisagerons ici que son activité sur les mycobactéries.

II.1.3.1.- Activité in vitro

La Rifampicine a une activité bactériostatique, mais aussi et surtout bactéricide.

Sa concentration minimale inhibitrice suivant divers milieux de culture figure sur le tableau N°2. Son activité antibacillaire s'exerce non seulement sur les mycobactéries tuberculeuses, mais aussi sur les mycobactéries atypiques. Cette activité s'exerce de façon identique sur les bactéries intra et extracellulaires.

II.1.3.2.- Activité in vivo

Les résultats des recherches sur l'activité in vivo de la Rifampicine concordent avec ceux des travaux sur son activité in vitro. Ils prouvent en plus que la Rifampicine en monothérapie arrive à négativer 26 % des souris tuberculeuses en trois mois. Cela est un fait exceptionnel.

II.1.4. Résistance du bacille tuberculeux à la Rifampicine

Actuellement les résistances primaires et secondaires à ce médicament sont rares. Pour le Mali, le taux global de résistance a été estimé en 1981 à :

- 1,4 % par S.D. SANGARE (84)

- 3,3 % par I.M. TOURE, S. SANGARE et S. DOUMBLA (91)

Pour la plupart des pays, le taux global de résistance à ce médicament est inférieur à 5 %.

II.1.5.- Effets secondaires

Les effets secondaires de la Rifampicine ont été résumés par GIRLING D.J. et HITZE K.L. (41) à qui nous empruntons le tableau ci-dessous :

Tableau N° 1 : Effets secondaires de la Rifampicine

(GIRLING D.H. et HITZE K.L. : Bull. O.M.S., 1979, 57, 207 - 212).

- Administration Quotidienne et intermittente
• Réaction cutanée 5 %
• Intolérance gastro-Intestinale variable
• Hépatite 1 %
• Purpura très variable
- Administration Intermittente Uniquement
• Troubles Immuno-allergiques

II.1.6.- Posologie

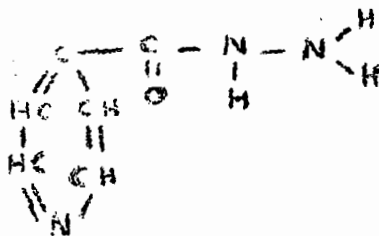
- Dose journalière : 10 mg./Kg. (maximum 600 mg.)
- Dose bihebdomadaire : 10 mg./Kg. (maximum 600 mg.)

II.1.7.- Contre-Indications et Précautions

- L'insuffisance hépatique sévère et l'insuffisance rénale représentent les principales contre-indications.
- La précaution essentielle pendant le traitement est la surveillance de la fonction hépatique.

II.2.- L'Isoniazide (I.N.H.)

L'Isoniazide est l'hydrazide de l'acide isonicotinique



C'est une substance chimique pure obtenue synthétiquement.

Il se présente sous forme de cristaux presque incolores et très solubles dans l'eau.

.../...

II.2.1.- Méthodes de dosage

L'Isoniazide est dosé dans le plasma par divers procédés chimiques ou microbiologiques. Les seconds sont plus précis que les premiers.

Un dosage microbiologique impose l'arrêt des autres médicaments antituberculeux 48 heures avant le dosage alors qu'un dosage chimique peut s'effectuer même lorsque d'autres médicaments antituberculeux sont associés à l'Isoniazide.

Ces procédés de dosage trop complexes ne seront pas abordés dans ce travail.

II.2.2.- Résorption - Concentration sérique - Diffusion

- Après administration à jeun par voie buccale, la résorption intestinale est complète. L'absorption est diminuée si l'Isoniazide est pris au cours d'un repas ou s'il est associé à un anti-acide ;
- Le pic sérique est atteint en 1 heure ou 1 heure 30 minutes. Sa hauteur est proportionnelle à la dose ingérée. Pour un même malade le rapport $\frac{\text{dose ingérée}}{\text{concentration sérique}}$ est constant ;
- L'Isoniazide diffuse largement dans tout l'organisme. Mais sa concentration dans le liquide céphalo-machidien est d'environ 20 % de la concentration sérique chez un sujet normal.

II.2.3.- Métabolisme

De nombreuses études ont permis de bien connaître le métabolisme de l'Isoniazide.

II.2.3.1.- Catabolisme hépatique

La dégradation de l'Isoniazide a lieu principalement au niveau du foie. Les principaux métabolites issus de cette dégradation sont : l'Isoniazide-hydrazone, l'acétyl isoniazide, l'acide isonicotinique, l'acide isonicotinurique, l'acétyl hydrazine et le diacétyl hydrazine. En fait, la formation d'hydrazone est accessoire.

Le fait majeur est l'acétylation de l'I.N.H. grâce à une enzyme, l'acétyl transférase. On distingue des acétyleurs rapides et des acétyleurs lents. La proportion d'acétyleurs rapides et d'acétyleurs lents dans une population varie selon la race. Elle est estimée à 62 % d'inactivateurs rapides pour les sujets originaires d'Afrique Noire et à 43 % d'inactivateurs rapides pour les européens (11).

II.2.3.2.- Détermination de la "Dose ajustée"

La "dose ajustée" est la plus faible dose d'isoniazide qui procure un taux sérique efficace. Pour déterminer cette dose on détermine l'indice d'inactivation (I_3), à partir de la concentration sanguine d'I.N.H. (C_3), trois heures après ingestion d'une dose test (D). L'indice d'inactivation s'exprime en mg./Kg selon la formule :
$$I_3 = \frac{C_3 + 0,6}{D}$$

La "dose ajustée" est alors donnée par la formule :

$$D = \frac{2 \times \text{Poids du sujet}}{I_3}$$

La prescription de la "dose ajustée" permet de réduire les effets indésirables de l'I.N.H.

En cas d'impossibilité de réaliser ce dosage il convient de prescrire l'Isoniazide à la dose de 5 mg./Kg./j. si elle est associée à d'autres antituberculeux, notamment à la Rifampicine.

II.2.3.3.- Elimination

L'élimination de l'Isoniazide se fait en majeure partie par voie urinaire. Les produits trouvés dans l'urine sont : l'Isoniazide, les hydrazones, l'acétyl-isoniazide, les acides isonicotiques et isonicotinuriques, l'acétyl-hydrazine et le diacétyl hydrazine.

II.2.3.4.- Variation du métabolisme

Le métabolisme de l'I.N.H. varie avec deux états pathologiques : l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique.

C'est pourquoi il est conseillé, en cas d'insuffisance hépatique, de diminuer la dose d'I.N.H. quand on ne peut pas déterminer la " dose ajustée ".

La conduite en cas d'insuffisance rénale est discutée, plusieurs auteurs pensent qu'en pratique 300 mg. peuvent être administrés tant que la créatininémie ne dépasse pas 1.000 $\mu\text{mol/l}$.

II.2.4.- Activité antibactérienne

II.2.4.1.- Activité in vitro

L'activité antibactérienne in vitro de l'I.N.H. a été étudiée par de nombreux auteurs.

La concentration la plus faible capable d'inhiber la croissance du mycobactérium tuberculosis varie selon les milieux de culture comme l'indique le tableau N° 2 (30).

L'Isoniazide a une activité bactéricide sur les bacilles tuberculeux et quelques mycobactéries non tuberculeuses.

TABLEAU N° 2 Concentration minimale Inhibitrice des médicaments antituberculeux.

MÉDICAMENTS	CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE		
	MILIEU DE YOUMANS 10 ⁻² mg.		MILIEU DE LOWENSTEIN - JENSEN 10 ⁻⁴ mg.
	8ème Jour	18ème Jour	28ème Jour
Isoniazide	0,04	0,075	0,05
Rifampicine	0,15	0,30	20
Streptomycine	0,5	1	2
Kanamycine	0,5	1 - 2	20
Ethambutol	1	2,5	2
Ethionamide	0,5	2,5	20
Cyclosérine	10	15	30
Viomycine	3	10	20
Capréomycine	1	2	20
Pyrazinamide	5	10	10
P.A.S.	0,1	0,5 - 1	0,1
Thiosemicarbazone	0,4	0,6	2

II.2.4.2.- Activité in vivo

Les résultats des différents travaux effectués sur l'activité de l'Isoniazide in vivo concordent avec les résultats des travaux sur son activité in vitro. Ils prouvent en plus que son association avec la Rifampicine est plus efficace que son association avec les autres médicaments antituberculeux.

II.2.5.- Résistance du bacille tuberculeux à l'I.N.H.

II.2.5.1.- Taux de mutant - résistants

Il y a normalement dans toute population bacillaire, même jugée sensible par un antibiogramme, des bacilles génétiquement résistants aux antituberculeux : ce sont les mutant-résistants.

.../...

Leur nombre dans une population est appelé taux de mutant-résistants.

Ce taux varie pour l'Isoniazide de $1 \cdot 10^{-5}$ à $1 \cdot 10^{-6}$.

II.2.5.2.- Résistance primaire

La résistance primaire à un médicament s'observe chez des malades qui n'ont jamais été traités par ce médicament. On l'explique en admettant que ces malades ont été contaminés par des tuberculeux émettant des bacilles résistants au médicament incriminé.

Le Tableau N° 3 montre les taux globaux de résistance primaire des souches de mycobactéries tuberculeuses pour certains pays dont le Mali.

II.2.5.3.- Résistance secondaire

La résistance secondaire à un médicament s'observe chez des malades qui ont déjà été traités avec ce médicament mais de façon incorrecte et/ou insuffisante.

Le tableau N° 3 montre également les taux globaux de résistance secondaire des souches de mycobactéries tuberculeuses pour certains pays dont le Mali.

TABLEAU N° 3 : Résistance primaire et secondaire des mycobactéries tuberculeuses à l'I.N.H. pour certains pays dont le Mali.

P A Y S	AUTEURS	RESISTANCE PRIMAIRE		RESISTANCE ACQUISE	
		NOMBRE DE SOU- CHES ETUDIEES	POURCENTAGE DE RESIS- TANCE	NOMBRE DE SOUCHES ETUDIEES	POURCENTAGE DE RESIS- TANCE
BURKINA FASO 1975	REY	53	11,3	47	14,8
MAURITANIE 1976	VILLON	71	1,4	60	55,0
TUNISIE 1973	SALAH	713	3,9	453	14,8
FRANCE 1972	CANNETT	6.495	1,8	-	-
MALI 1973	GROSSET ET S. SANGARE	-	-	33	19,52
MALI 1980-1982	IM. TOURE ET S. SANGARE	22	0	98	42,86

II.2.6.- Effets secondaires

Il y a un contraste évident entre la multiplicité des effets secondaires de l'Isoniazide et la bonne tolérance d'ensemble de ce médicament utilisé très largement depuis trente ans.

C'est dire que la plupart des effets secondaires sont rares sinon exceptionnels surtout depuis que les doses d'Isoniazide utilisées ont été réduites.

Les principaux effets secondaires sont :

.../...

- Les neuropathies périphériques sensitivo-motrices qui sont les plus fréquentes
- Les accidents neuropsychiatriques
- Les troubles digestifs : nausées, vomissements, brûlures gastriques
- Les troubles hépatiques se manifestent plus par des signes biologiques de cytolyse que par un ictère patent.

II.2.7.- Posologie

Lors de sa dernière session, l'Union Internationale Contre la tuberculose a adopté les doses suivantes :

- traitement quotidien : 8 mg./kg. chez l'adulte et à 10 mg./kg chez l'enfant, la dose journalière maximale est de 400 mg.
- traitement bihebdomadaire : 15 mg./kg., la dose intermittente maximale est de 750 mg.

II.2.8.- Contre-indications et précautions pendant le traitement

En réalité il n'y a pas de contre-indication absolue à la prescription de l'I.N.H., la précaution essentielle est l'ajustage de la dose en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et la surveillance des fonctions hépatique et rénale.

II.3.- La Streptomycine

La Streptomycine est un antibiotique extraite de la culture de l'actinomyces griseus. Elle appartient à la famille des aminosides. Son maximum d'activité se manifeste pour un Ph allant de 8 à 9, alors qu'elle devient complètement inopérante pour les Ph \leq 6,5.

II.3.1.- Résorption - Concentration sérique - Diffusion

- Non absorbée par voie orale, la streptomycine doit être administrée par voie parentérale.

- Le pic sérique est atteint à la 2ème heure. La demie-vie plasmatique en cas d'insuffisance rénale est allongée.

- La diffusion est bonne notamment dans le poumon et le liquide pleural. Elle ne passe pratiquement pas dans le liquide céphalo-rachidien.

II.3.2.- Métabolisme

La streptomycine est en partie transformée dans le foie en métabolites inactifs excrétés dans la bile. La fraction non transformée (60 à 80 %) est éliminée par voie urinaire alors que la fraction transformée au niveau du foie s'élimine par les fécès sous forme de métabolites.

II.3.3.- Activité antibactérienne

La streptomycine agit à la fois sur les bacilles tuberculeux et sur d'autres germes (germes gram (-) et certains germes gram (+)), mais seule son action sur les mycobactéries tuberculeuses nous intéresse.

II.3.3.1.- Activité In vitro

Les mycobactériums tuberculosis et bovis et le bacille de Calmette et Guérin sont sensibles à la streptomycine à des concentrations inférieures à 1 µg/ml. alors que les mycobactéries atypiques se montrent beaucoup moins sensibles aux mêmes concentrations.

La concentration minimale inhibitrice de la streptomycine en fonction des milieux de culture figure sur le tableau N°2.

La streptomycine a une activité bactériocide.

II.3.3.2.- Activité In vivo

Les résultats des différents travaux effectués sur l'activité in vivo de la streptomycine ont donné des résultats concordant avec ceux des études in vitro.

II.3.4.- Résistance du bacille tuberculeux à la streptomycine

- Le taux de mutant-résistants à la streptomycine varie de 1.10^{-5} à 1.10^{-6} .
- Le taux global de résistance primaire et secondaire des souches de mycobactéries tuberculeuses pour certains pays dont le Mali figurent sur le tableau N° 4.

TABLÉAU N° 4 : Résistance primaire et secondaire des mycobactéries tuberculeuses à la streptomycine pour certains pays dont le Mali.

P A Y S	AUTEURS	RESISTANCE PRIMAIRE		RESISTANCE ACQUISE	
		INOMBRE DE SOUCHES ETUDIÉES	POURCENTAGE DE RESISTANCE	INOMBRE DE SOUCHES ETUDIÉES	POURCENTAGE DE RESISTANCE
BURKINA FASO (1975)	REY	53	30,2	47	40,4
MAURITANIE (1976)	VILLON	90	12,3	60	58,3
TUNISIE (1973)	SALEM	913	2,8	453	12,1
FRANCE (1972)	CANNETTI	6.495	4,5	-	-
MALI (1973)	GROSSET ET S. SANGARE	-	-	169	15,97
MALI (1980-1982)	M. TOURE ET S. SANGARE	9	0	111	36,04

II.3.5.- Effets secondaires

• L'atteinte de la VIII^è paire crâniens est l'effet secondaire le plus fréquent. L'atteinte vestibulaire peut être précoce (15^{ème} - 20^{ème} jour) alors que l'atteinte cochléaire apparaît plus tardivement. Cette atteinte se manifeste sous forme de : troubles de l'équilibre, vertiges, bourdonnements d'oreille, hypoacousie pouvant aller jusqu'à la surdité. L'hypoacousie impose l'arrêt du médicament.

Les autres effets secondaires sont plus rares :

- toxicité rénale
- myasthénie
- syndrome du masque
- etc...

II.3.6.- Posologie

Dose journalière : 0,75 g si le poids \leq 50 kg
1 g si le poids $>$ 50 kg

Dose bihebdomadaire : 1 g

La voie d'administration est la voie intramusculaire.

II.3.7.- Contre-indications et précautions

-L'atteinte de l'appareil cochléo-vestibulaire est la contre-indication essentielle.

-La surveillance de l'audiogramme et de la fonction rénale est conseillée pendant le traitement.

II.4.- La Pyrazinamide

C'est un dérivé isomérique de l'acide nicotinique. Sa formule est très proche de celle de l'Isoniazide.

II.4.1.- Résorption - concentration sérique - diffusion

Après administration à jeûn par voie orale, la résorption intestinale est complète. L'absorption de la pyrazinamide semble se ralentir quand elle est associée à l'Isoniazide, mais cela n'a pas de conséquence pratique.

• Le pic sérique est atteint normalement à la 2ème heure.

• La Pyrazinamide diffuse bien dans tout l'organisme.

Elle passe dans le liquide céphalo-rachidien.

II.4.2.- Métabolisme

La Pyrazinamide est métabolisée au niveau du foie. Ses métabolites sont l'acide pyrazinoïque et l'acide 5 hydroxypyrazinoïque.

L'élimination est urinaire sous forme de pyrazinamide (4 %), d'acide pyrazinoïque (40 %) et d'acide 5 hydroxypyrazinoïque (56 %).

II.4.3.- Activité antibactérienne

II.4.3.1.- Activité in vitro

La concentration minimale inhibitrice de la pyrazinamide suivant les différents milieux de culture figure sur le tableau N°2

L'activité de la pyrazinamide s'exerce sur les mycobactéries tuberculeuses et surtout sur les bactéries intracellulaires.

Elle est active en milieu acide.

II.4.3.2.- Activité in vivo

L'activité in vivo de la pyrazinamide a été étudiée par plusieurs auteurs. J. GROSSET et COLL. (47) ont démontré que son adjonction, dans la phase initiale du traitement, augmente l'activité stérilisante de l'association Isoniazide + Rifampicine chez la souris.

II.4.4.- Résistance du bacille tuberculeux à la Pyrazinamide

Le taux de mutant-résistants est élevé : $1 \cdot 10^{-3}$. Par contre, le taux de résistance primaire est pratiquement nul actuellement.

II.4.5.- Effets secondaires

• Toxicité hépatique : La pyrazinamide avait été abandonnée à cause de son hépato-toxicité jugée excessive.

Cette constatation avait pour causes l'utilisation de la pyrazinamide avec des médicaments très hépatotoxiques (Ethionamide, cyclosporine) et l'emploi de doses trop élevées.

Il ressort de plusieurs études récentes que les régimes comprenant la pyrazinamide aux doses couramment admises ne comportent qu'un faible risque d'hépatotoxicité.

Les autres effets secondaires sont rares :

- arthralgie
- troubles digestifs (nausées, vomissements)
- éruption cutanée

II.4.6.- Posologie

- Dose journalière : 30 mg./kg. (2.000 mg. au maximum)
- Dose bihebdomadaire : 50 mg./kg. (3.500 mg. au maximum)

II.4.7.- Contre-indications et précautions

- L'insuffisance hépatique sévère et l'insuffisance rénale représentent les contre-indications majeures à l'utilisation de la pyrazinamide.
- La précaution essentielle est la surveillance de la fonction hépatique.

II.5.- L'Ethambutol

L'Ethambutol est l'isomère dextrogyre de l'éthylène di-imino-di-1-butanol. Il appartient au groupe des éthylènes-diamines. C'est une poudre blanche, soluble dans l'eau.

II.5.1.- Résorption - Concentration sérique - Diffusion

- Après une prise orale, l'absorption digestive est incomplète (environ 80 %), et variable selon les individus.
- Le pic sérique est atteint entre la 2^{ème} et la 4^{ème} heure. Sa hauteur varie avec la dose ingerée.

L'évolution des concentrations sériques au cours du traitement est discutée : LUCCHESI et COLL (59) observent un effet d'accumulation pendant le traitement, alors que DONCHAE et YAHAMOTO (32) prouvent le contraire. L'insuffisance rénale est le principal facteur influant sur le taux sérique qu'elle augmente.

- La diffusion de l'Ethambutol est bonne dans les tissus, et dans le liquide céphalo-rachidien.

II.5.2.- Métabolisme

L'Ethambutol est métabolisé en partie (10 à 15 %) au niveau du foie, où il est transformé en métabolites inactifs.

L'élimination se fait par deux voies : urinaire (80 %) et fécale (20 %).

II.5.3.- Activité antibactérienne

II.5.3.1.- Activité in vitro

La concentration minimale inhibitrice de l'Éthambutol suivant les différents milieux de culture est illustrée par le tableau N° 2.

Son action antibactérienne limitée aux mycobactéries tuberculeuses et à quelques mycobactéries atypiques s'exerce de manière similaire sur les bactéries intra et extracellulaires. L'Éthambutol a une activité bactériostatique.

II.5.3.2.- Activité in vivo

Les résultats des travaux effectués sur l'activité antibactérienne in vivo de l'Éthambutol concordent avec les résultats des travaux sur son activité in vitro. Ils ont prouvé en même temps que son association avec la Rifampicine est plus efficace que celle réalisée avec d'autres médicaments antituberculeux.

II.5.4.- Résistance du bacille tuberculeux à l'Éthambutol

- Le taux de mutant-résistants à l'éthambutol varie de $1 \cdot 10^{-5}$ à $1 \cdot 10^{-6}$.
- Le taux de résistance primaire et secondaire varie suivant les pays.

Au Mali, I.M. TOURE et J. P. MOREAU et COLL., dans une étude de 1981 font état de 47 % de résistance du mycobactérium tuberculosis à l'éthambutol (89).

II.5.5.- Effets secondaires

• La névrite optique retrobulbaire est le principal effet secondaire de l'Éthambutol. Sa fréquence varie de 1 à 3 % suivant les auteurs. Elle regresse progressivement et totalement après arrêt du produit, si elle a été dépistée tôt.

• Les autres effets secondaires sont rares : céphalées. Troubles digestifs - exceptionnellement élévation de l'urécémie pouvant provoquer une crise de goutte.

II.5.6.- Posologie

- Dose journalière : 20 mg./kg., au maximum 1.200 mg
- Dose bihebdomadaire : 50 mg./kg., au maximum 3.500 mg.

II.5.7.- Contre-indications et précautions

- La névrite optique retrobulbaire est la contre-indication essentielle.
- La surveillance ophtalmique (acuité visuelle-fond d'œil vision des couleurs et champ visuel) représente la précaution essentielle.

II.6.- La Thiacétazone

La Thiacétazone est le thio-semi-carbazono de l'aldéhyde para-acétyl-amino-benzoïque.

II.6.1.- Résorption - Concentration sérique - Diffusion

- L'absorption digestive de ce produit est complète et rapide.
- Le pic sérique est atteint entre la 3ème et la 6ème heure.
- La diffusion dans l'organisme est bonne.

II.6.2.- Métabolisme

Une partie du produit ingeré est métabolisée, l'autre reste inchangée. L'élimination se fait par voie urinaire.

II.6.3.- Activité antibactérienne

La concentration minimale inhibitrice de la Thiacétazone suivant les différents milieux de culture figure sur le tableau N° 2.

Son action s'exerce essentiellement sur le mycobactérium tuberculosis.

II.6.4.- Résistance du bacille tuberculeux à la Thiacétazone

• Le taux de mutant-résistants est élevé : $1 \cdot 10^{-3}$ J. GROSSET et S. SANGARE (46) ont trouvé au Mali en 1973 un taux de résistance primaire de 10 % des mycobactéries tuberculeuses à la Thiacétazone.

Par contre, I.M. TOURE, S. SANGARE et S. DOUMBLA (91) ont trouvé des taux nettement plus élevés en 1981.

- Résistance primaire : 24,36 %

- Résistance secondaire : 45,42 %

II.6.5.- Effets secondaires

Les effets secondaires de la Thiacétazone sont relativement faibles.

Les troubles digestifs sont fréquents (nausée - malaise abdominal, vomissements), de même que les troubles vestibulaires à type d'étourdissement et de vertiges.

Les autres effets secondaires sont beaucoup plus rares : troubles cutanés, hépatiques, hématologiques.

II.6.6.- Posologie

• Dose journalière : 150 mg.

II.6.7.- Contre-indications et précautions

Il n'existe en réalité aucune contre-indication absolue à la prescription de ce médicament; la précaution essentielle pendant le traitement est la surveillance de la fonction hépatique.

III.-

LASSIFICATION DES **M**EDICAMENTS **A**NTI TUBERCULEUX

L'ancienne classification des médicaments antituberculeux en médicaments " majeurs " et " mineurs " est actuellement abandonnée.

Les antituberculeux ont fait l'objet de cinq types de classifications par la Commission de Traitement de l'Union Internationale Contre la Tuberculose (25).

Ces classifications ont été faites :

- Soit en fonction du rapport entre la concentration sérique moyenne du médicament chez l'homme (C.S) et sa concentration minimale inhibitrice (C.M.I) vis-à-vis du bacille tuberculeux. En général, plus ce rapport est élevé, plus le médicament est théoriquement actif.

- Soit en fonction du site d'action des médicaments qui peut être extra et/ou intracellulaire.

- Soit en fonction de la proportion de bacilles résistants aux médicaments dans les souches sauvages de mycobactérium tuberculosis : moins il y a de bacilles résistants moins ils ont de chance d'être sélectionnés au cours du traitement.

- Soit en fonction de la sécurité d'emploi des médicaments qui dépendent de leur toxicité aux doses thérapeutiques courantes ; plus le rapport entre dose toxique et dose thérapeutique est élevé, plus le médicament est sûr.

- Soit enfin en fonction du confort ou acceptabilité des médicaments : ainsi un médicament qui peut être pris par voie orale, sous un petit volume, et sans dégoût, est plus confortable qu'un médicament dont la dose quotidienne représente un volume important, a un goût désagréable, ou qui nécessite une injection.

Les tableaux N° 5, 6, 7, 8, 9, montrent ces différentes classifications.

En tenant compte de ces 5 critères, une classification des médicaments antituberculeux en trois catégories : A, B, C est proposée par la Commission de traitement de l'Union Internationale contre la Tuberculose.

La catégorie A comprend les médicaments les plus efficaces, et la catégorie C les médicaments les moins efficaces.

Cette classification figure sur le tableau N° 10.

.../...

TABLEAU N° 5 : Classification des médicaments antituberculeux en fonction du rapport concentration sérique (C.S.)/Concentration minimale inhibitrice (CMI)

MEDICAMENTS	DOSES ADMINISTREES EN mg	RAPPORT A LA 3è heure	$\frac{CS}{CMI}$
Rifampicine	600	1	75
Isoniazide	450	1	
• Inactivateur lent		1	100
• Inactivateur rapide		1	50
Streptomycine	1000	1	30
Kanamycine	1000	1	30
Pyrazinamide	2000	1	5 à 10
Ethionamide	500	1	5
Ethambutol	1200	1	3 à 4
Cyclosérine	500	1	3 à 4
Viomycine	1000	1	4
Capréomycine	1000	1	8,5
P.A.S	4000	1	20 à 40
Thiacétazone	150	1	10 à 15

TABLEAU N° 6 : Classification des médicaments antituberculeux en fonction de leur site d'action intra et extracellulaire

Rifampicine		
Isoniazide		
Ethionamide		Activité similaire intra et extracellulaire
Ethambutol		
Cyclosérine		
Streptomycine		
Kanamycine		Activité intracellulaire diminuée
Viomycine		
Capréomycine		
Pyrazinamide		Activité intracellulaire prépondérante
P.A.S		
Thiacétazone		Bactériostase

TABLEAU N° 7 : Classification des médicaments antituberculeux en fonction de la proportion moyenne de bacilles résistants dans les souches sauvages de M. Tuberculosis

Rifampicine	$1 \cdot 10^{-8}$
Isoniazide	$1 \cdot 10^{-5}$ à $1 \cdot 10^{-6}$
Streptomycine	
Kanamycine	
P.A.S	
Ethambutol	
Ethionamide	$1 \cdot 10^{-3}$
Pyrazinamide	
Cyclosérine	
Capréomycine	
Viomycine	
Thiacétazone	

TABLEAU N° 8

Classification des médicaments antituberculeux en fonction de leur sécurité : Rapport entre dose toxique et dose thérapeutique

Isoniazide	3-4
Rifampicine	2-3
Ethionamide	1 - 2
Streptomycine	
Pyrazinamide	
Ethambutol	
Cyclosérine	
Kanamycine	Environ
Viomycine	
Capréomycine	1
P A S	
Thiacétazone	

TABLEAU N° 9

Classification des médicaments antituberculeux en fonction de leur confort ou acceptabilité

MEDICAMENTS	CONFORT
Isoniazide	
Rifampicine	
Ethambutol	+++
Pyrazinamide	
Ethionamide	
Cyclosérine	++
P A S	
Thiacétazone	
Streptomycine	
Kanamycine	+
Viomycine	
Capréomycine	

critères.

CATEGORIES I MEDICAMENTS

A	Isoniazide - Rifampicine
B	Streptomycine - Pyrazinamide - Ethambutol - Ethionamide I (Kanamycine - Viomycine - Capréomycine - Cycloserine) *
C	R. A. S. - Thiazetazone

LEGENDE :

- A : médicaments les plus efficaces
 - B : médicaments d'efficacité moyenne
 - C : médicaments les moins efficaces.
- * médicaments actuellement abandonnés

PRINCIPES DE LA BASE DE LA HIERARCHIE
DE LA CULTURE

IV.

Les principes de base de la chimiothérapie antituberculeuse moderne reposent à la fois sur les résultats des études de MADRAS et de BENGALOR et sur les acquisitions récentes relatives aux caractères du germe et au mode d'action des drogues antituberculeuses.

IV.1.- Travaux de MADRAS et BENGALOR

Des études faites un peu partout dans le monde notamment aux Indes à Bengalor et à Madras ont montré l'inutilité de toutes les mesures de la conception classique du traitement de la tuberculose que constituaient :

- l'hospitalisation et la cure sanatoriale
- le risque maladie pour les sujets contacts
- le rythme d'administration des médicaments antituberculeux.

IV.1.1.- Hospitalisation et cure sanatoriale :

Les résultats des études effectués à Madras et à Bengalor montrent que les malades traités en ambulatoire à domicile guérissent aussi bien que ceux hospitalisés en SANATORIUM; repos, suralimentation et autres mesures hygiéno-diététiques sont donc parfaitement inutiles.

Le tableau N° 11 faisant la comparaison des résultats du traitement hospitalier et du traitement ambulatoire avec ou sans repos à domicile dans trois pays illustre ces constatations.

TABIEAU N° 11 Comparaison des résultats du traitement hospitalier et du traitement ambulatoire avec ou sans repos à domicile à Glasgow, Ghana et Madras

P A Y S	GLASGOW		GHANA		MADRAS	
	HOSP. (SANAT.)	AMB. (DOM.)	HOSP. (SANAT.)	AMB. (DOM.)	HOSP. (SANAT.)	AMB. (DOM.)
NOMBRE	45	46	33	56	81	82
RESULTATS (EXPECTORATION) NEGATIVE	77,8 %	80,5 %	82 %	84 %	92 %	86 %

N.B. : Hosp.= hospitalier; Amb.= Ambulatoire; Sanat.= Sanatorium; Dom. = Domicile.

.../...

IV.1.2.- Risque maladie pour les sujets contacts

Des études menées également à Madras montrent que le Risque Maladie n'est pas plus élevé dans les familles des malades traités en ambulatoire à domicile que dans celles des malades hospitalisés.

Le risque maladie a plutôt tendance à être élevé chez les contacts des malades hospitalisés.

Le tableau N° 12 illustre cette constatation.

TABLEAU N° 12 Etude comparative du Risque Maladie pour les sujets contacts entre un traitement domicile et celui du sanatorium

SUJETS CONTACTS	DOMICILE	SANATORIUM
EFFECTIFS ANALYSES	245	284
CAS DE TUBERCULOSE SURVENUS DANS LES 5 ANS	24	38
S O I T	9,8 %	13,4 %

IV.1.3.- Rythme d'administration des médicaments antituberculeux.

Des essais thérapeutiques contrôlés effectués dans de nombreux pays ont démontré que le traitement quotidien est aussi efficace que le traitement intermittent si les médicaments sont administrés de façon régulière pendant le délai prescrit.

Ce traitement intermittent peut être bi ou tri-hebdomadaire. Le tableau N° 13 montre l'égale efficacité du traitement quotidien et du traitement intermittent.

.../...

TABLEAU N° 13 : Efficacité comparée du traitement quotidien et du traitement intermittent (K. YAMAMOTO, XXIII^e conférence U.I.C.T., TOKYO, 1973)

	QUOTIDIEN	INTERMITTENT	OBSERVATIONS	
PRODUITS	RIFAMPICINE	450 mg.	900 mg. 2/7	DUREE DU TRAITEMENT
EMPLOYES	PYRAZINAMIDE	1 g si Poids \leq 45kg 1,5g si Poids $>$ 45kg	1g si Poids \leq 45kg 1,5g si Poids $>$ 45kg	6 MOIS
NOMBRE DE MALADES MIS EN TRAITEMENT	67	69	CHOISIS DE FAÇON ALÉATOIRE	
INTERRUPTION DU TRAITEMENT	18	24	CAUSES: EFFETS SECONDAIRES - SORTIES CONTRE AVIS MEDICAL	
NEGATIVATION DE LA CULTURE	63 %	68,1 %	PAS DE DIFFERENCE SIGNIFICATIVE	
AMELIORATION DES IMAGES RADIOLOGIQUES				

IV.2.- Acquisitions récentes relatives aux caractères du germe

Plus une lésion est riche en bacilles, plus elle contient de mutants résistants et plus il y a de risque de les sélectionner par un traitement inadéquat.

La richesse des lésions en bacilles est évaluée indirectement par la recherche des bacilles dans l'expectoration ou dans le liquide gastrique recueilli par tubage. La positivité de l'examen direct indique des lésions très riches en bacilles (plus de 10^7 dans la lésion). La positivité de la culture seule correspond à des lésions dont la richesse en bacilles varie de 10^4 à 10^7 (71).

Ainsi une lésion contenant 10^2 à 10^3 bacilles recèle peu ou pas de mutants résistants alors qu'une lésion contenant 10^{10} bacilles renferme en moyenne 10^4 ($10^{10} \cdot 10^{-6}$) mutants résistants à l'I.N.H. et 10^2 mutants résistants à la Rifampicine.

Par contre le risque pour cette lésion d'avoir des mutants résistants à ces deux médicaments associés est de l'ordre de 10^{-14} ($10^{-6} \times 10^{-8}$) et donc négligeable.

Le traitement doit également tenir compte du site intra ou extracellulaire du bacille tel que défini sur le tableau N° 14 ci-dessous emprunté à HITCHINSON et DICKSON (61-62). Un traitement insuffisant permettra aux bacilles intracellulaires de garder leur virulence et de provoquer une rechute et aux bacilles extracellulaires d'acquérir une résistance secondaire.

TABLEAU N° 14 : Activité des médicaments antituberculeux suivant le site et la vitesse de multiplication des bacilles.

POPULA- TIONS	CROISSANCE	RICHESSE	SIEGE	Fh DES LÉSIONS	MÉDICAMENTS ACTIFS
A	RAPIDE	TRES IMPORTANTE	EXTRACEL- LULAIRE	NEUTRE	Isoniazide Rifampicine Streptomycine
B	INTERMIT- TENTE	TRES IMPORTANTE	EXTRACEL- LULAIRE	NEUTRE	Rifampicine (Rapidement) Isoniazide (Lentement) Streptomycine (lentement)
C	TRES LENTE	PEU IMPORTANTE	INTRACEL- LULAIRE	ACIDE	Pyrazinamide Rifampicine
D *	BACILLES DORMANTS	MAIS PEU IMPORTANTE	INTRACEL- LULAIRE	?	0

* La population D peut être tuée par les défenses propres de l'organisme.

IV.3.- Acquisitions récentes relatives au mode d'action des médicaments antituberculeux.

Les médicaments ayant une activité sur les bacilles extracellulaires répondent à un objectif immédiat qui est de stopper la diffusion et la multiplication des bacilles dans l'organisme.

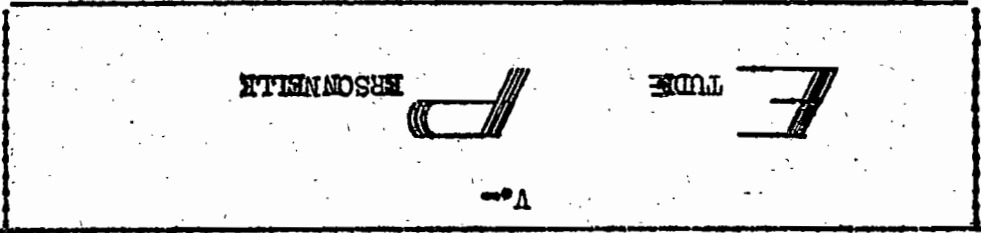
Les médicaments ayant une activité sur les bacilles intracellulaires répondent à un objectif à long terme qui est d'éviter les rechutes plus ou moins lointaines. Un régime efficace doit donc comporter des médicaments actifs à la fois sur les bacilles intracellulaires et sur les bacilles extracellulaires.

Le coefficient de dépassement d'un médicament est le rapport entre sa concentration sérique et sa concentration minimale inhibitrice. Plus ce rapport est élevé plus le médicament est théoriquement actif.

Il est en outre nécessaire que le médicament ait une concentration suffisante au niveau des foyers lésionnels puisque c'est à ce niveau que se trouvent les bacilles.

En conclusion les principes de base d'une chimiothérapie antituberculeuse moderne montrent que :

- 1°) le repos n'est plus nécessaire à la guérison
- 2°) l'isolement du malade et sa séparation d'avec son milieu familial sont inutiles
- 3°) le seul critère d'un traitement efficace est la prescription d'une association médicamenteuse adéquate et l'administration régulière de ces médicaments aux doses et aux rythmes prescrits.



V.1.- Matériel et méthode d'étude

V.1.1.- Critères de choix des malades

Notre étude est prospective et porte sur 55 tuberculeux traités dans le Service de Pneumophtisiologie de l'Hôpital du Point G entre Janvier 1984 et Juin 1985 par un régime court de 6 mois. Mais seuls 50 malades ont été retenus pour ce travail à partir des critères suivants :

- 1°) Etre âgé de plus de 15 ans
- 2°) Avoir une expectoration bacillifère à l'examen microscopique direct des crachats au début du traitement
- 3°) Avoir été régulier au traitement pendant 6 mois.

V.1.2.- Méthode d'étude

Les 50 malades répondant à ces critères ont été répartis en deux groupes et traités par un seul régime thérapeutique pendant 6 mois.

Avant le début du traitement et pendant toute la durée de celui-ci, chaque patient a subi les examens complémentaires permettant de juger l'efficacité et la tolérance du traitement reçu.

V.1.2.1.- Répartition des malades en groupes

- Le 1er groupe est constitué de 38 malades (76 %) n'ayant jamais reçu un traitement antituberculeux. Les patients de ce groupe sont en majorité âgés de 15 à 50 ans avec une moyenne d'âge de 33 ans. Ils comprennent 23 hommes (60,52 %) et 15 femmes (39,47 %).
- Le 2ème groupe est constitué de 12 malades soit 24 % de l'ensemble des malades.

Ce sont des patients qui, malgré un traitement correct de 12 mois sont restés bacillifères à l'examen microscopique direct des crachats. Ils ont reçu le régime court en traitement de réserve.

Ils sont en majorité âgés de 20 à 50 ans avec une moyenne d'âge de 35 ans et comprennent 6 hommes (50 %) et 6 femmes (50 %).

La répartition des patients entre les deux groupes en fonction de l'âge et du sexe figure sur le tableau N° 15.

TABLEAU N° 15 Composition des deux groupes de patients en fonction de l'âge et du sexe

GROUPE ET SEXE	1 ER GROUPE			2 IEME GROUPE			TOTAUX		
	H	F	TOTAL	H	F	TOTAL	H	F	TOTAL
15 - 20	1 (2 %)	1 (2 %)	2 (4 %)	-	1 (2 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	2 (4 %)	3 (6 %)
21 - 30	13 (26 %)	6 (12 %)	19 (38 %)	1 (2 %)	3 (6 %)	4 (8 %)	14 (28 %)	9 (18 %)	23 (46 %)
31 - 40	3 (6 %)	6 (12 %)	9 (18 %)	3 (6 %)	1 (2 %)	4 (8 %)	6 (12 %)	7 (14 %)	13 (26 %)
41 - 50	4 (8 %)	-	4 (8 %)	-	1 (2 %)	1 (2 %)	4 (8 %)	1 (2 %)	5 (10 %)
51 - 60	-	-	-	2 (4 %)	-	2 (4 %)	2 (4 %)	-	2 (4 %)
> 60	2 (4 %)	2 (4 %)	4 (8 %)	-	-	-	2 (4 %)	2 (4 %)	4 (8 %)
T O T A L	23 (46 %)	15 (30 %)	38 (76 %)	6 (12 %)	6 (12 %)	12 (24 %)	29 (58 %)	21 (42 %)	50 (100 %)

N.B. : (%) : pourcentage par rapport à l'ensemble des malades à l'étude.

V.1.2.2.- Régime thérapeutique étudié

Le régime thérapeutique étudié est un régime court de 6 mois associant les 4 médicaments figurant sur le tableau N° 16.

TABLEAU N° 16 : Médicaments étudiés et leurs posologies.

MÉDICAMENTS ÉTUDIÉS	P O S O L O G I E	
	DOSE JOURNALIÈRE	DOSE BI-HEBDOMADAIRE
Rifampicine (R)	10 mg./ Kg.	-
Isoniazide (H)	5 mg./ Kg.	-
Streptomycine (S)	1 g./ J.	1 g.
Ethambutol (E)	20 mg./ Kg.	-

Signalons que la Rifampicine était associée à l'Isoniazide dans un seul comprimé sous le nom de Rifinah (150 mg de Rifampicine + 100 mg d'I.N.H.). Le régime thérapeutique utilisé fait l'objet du tableau N° 17.

TABLEAU N° 17 : Régime 2 RHES/ 4 RHE₂ et ses 2 phases

1ère PHASE : 2 mois TRAITEMENT TOUS LES JOURS	2è PHASE TRAITEMENT TOUS LES JOURS	4 MOIS TRAITEMENT 2 FOIS/ SEMAINE
- Rifampicine 600 mg.	Rifampicine 600 mg.	-
- Isoniazide 400 mg.	Isoniazide 400 mg.	-
- Ethambutol 1200 mg.	-	-
- Streptomycine 1g.	-	Streptomycine 1 g.

C'est un régime court de 6 mois (2RHES/4 RHE₂) qui comporte :

- une phase initiale intensive de 2 mois avec administration quotidienne de 4 médicaments : Streptomycine, Isoniazide, Rifampicine et Ethambutol.

- Une phase de consolidation de 4 mois comportant un traitement quotidien par Isoniazide et Rifampicine et un complément bi-hebdomadaire de Streptomycine.

V.1.3.0- Examens paracliniques

V.1.3.1- Examen bactériologique direct de l'expectoration

L'expectoration de chaque patient a fait l'objet chaque mois d'un examen microscopique direct à la recherche de bacilles acido-alcool-résistants.

Nous avons ainsi pu préciser le délai de négativation de chaque cas.

V.1.3.2- Examens radiologiques

Des radiographies standards de face ont été effectuées chez tous les malades, mais pas au rythme souhaité à cause de la pénurie périodique de films à Bamako.

Nous avons néanmoins pu apprécier l'évolution des lésions en effectuant une radiographie standard en début et une autre en fin de traitement chez tous les patients.

V.1.3.3- Autres examens paracliniques

Plusieurs autres examens paracliniques ont été pratiqués : intradermo-réaction à la tuberculine, numération globulaire et formule sanguine, vitesse de sédimentation globulaire, électrophorèse de l'hémoglobine, examen parasitologique des selles et des urines, azotémie, glycémie, recherche d'albumine et de sucre dans les urines.

Ces examens étaient effectués dans le cadre d'un bilan systématique à l'admission des malades dans le service.

Une attention particulière a été portée sur la fonction hépatique : les transaminases sériques (S GOT - SGPT), la bilirubinémie totale et le taux de prothrombine, ont été dosés avant le démarrage du traitement et régulièrement contrôlés pendant toute la durée de celui-ci.

V.2.- Caractéristiques des malades à leur admission à l'étude

V.2.1.- Examen bactériologique direct de l'expectoration

Rappelons que tous nos patients avaient une expectoration bacillifère à l'examen microscopique direct au début du traitement.

V.2.2.- Aspects radiologiques des lésions

Les images radiologiques que présentaient les patients au début de l'étude, ont été classées selon le type et l'étendue des lésions.

- 1ER GROUPE : 38 cas = 100 %
 - Lésions escavées : 16 cas = 42,1 %
 - Lésions non escavées : 22 cas = 57,9 %

- 2EME GROUPE : 12 cas = 100 %
 - Lésions escavées : 9 cas = 76,9 %
 - Lésions non escavées : 3 cas = 23,1 %

Pour évaluer l'étendue des lésions, nous avons adopté la classification de BROUET qui considère comme :

- Peu étendue (P.E.) = Surface lésionnelle inférieure à 20 % des deux champs pulmonaires ;
- Moyennement étendue (M.E.) = Surface lésionnelle comprise entre 20 et 40 % des deux champs pulmonaires ;
- Très étendue (T.E.) = Surface lésionnelle supérieure à 40 % des deux champs pulmonaires ;
- Lésions minimales (L.M.) = Surface lésionnelle inférieure à 10 cm².

.../...

Dans ces conditions les patients de notre étude se répartissent
comme suit :

1ER GROUPE : 38 cas = 100 %

• Lésions très étendues : { bilatérales : 14 cas = 36,8 %
16 cas = 42,1 % (unilatérales : 2 cas = 5,3 %

• Lésions moyennement étendues :

22 cas = 57,9 % = (bilatérales : 12 cas = 31,6 %
(unilatérales : 10 cas = 26,3 %

2EME GROUPE : 12 cas = 100 %

• Lésions très étendues : (bilatérales : 4 cas = 33,3 %
5 cas = 41,6 (unilatérales : 1 cas = 8,3 %

• Lésions moyennement étendues :

7 cas = 58,4 % { bilatérales : 2 cas = 16,7 %
(unilatérales : 5 cas = 41,7 %

L'analyse de l'aspect radiologique des lésions nous permet de constater, que toute proportion gardée ce sont les patients du groupe II (patients ayant reçu un traitement antérieur) qui présentent le plus grand nombre de lésions à la fois escavées, bilatérales et très étendues.

Le tableau N° 18 résume l'ensemble de nos constatations radiologiques au début du traitement.

TABLEAU N° 18 : Aspects radiologiques des lésions au début du traitement.

TYPES ET EXTENDUES DES LÉSIONS	T Y P E S			EXTENDUES		
	ESCAVÉS	NON ESCAVÉS	TOTAL	T.E.	P.E.	TOTAL
1ER GROUPE	16 (42,1 %)	22 (57,9 %)	38 (100 %)	16 (42,1 %)	22 (57,9 %)	38 (100 %)
2EME GROUPE	9 (76,9 %)	3 (23,1 %)	12 (100 %)	5 (41,6 %)	7 (58,4 %)	12 (100 %)
T O T A L	25 (50 %)	25 (50 %)	50 (100 %)	21 (42 %)	29 (58 %)	50 (100 %)

N.B. : (%) = pourcentage par rapport à l'ensemble des malades du groupe.

V.3.- Résultats

V.3.1.- Appréciations des résultats du traitement

Les résultats du traitement ont été appréciés au double plans bactériologique et radiologique.

Il s'agit d'une appréciation à court terme, car nous ne disposons pas d'un recul suffisant pour évaluer les rechutes à long terme.

V.3.1.1.- Evolution bactériologique

L'expectoration de chaque malade a fait l'objet d'un examen microscopique direct de contrôle à la fin de chaque mois pendant toute la durée du traitement.

Le tableau N° 19 montre les résultats et les délais de négativation pour chaque groupe.

.../...

TABLEAU N° 19 : Groupes I et II : Délai de négativation à l'examen microscopique direct.

MOIS	GROUPE I		GROUPE II		TOTAL	
	TOTAL	IK (%)	TOTAL	IK (%)	TOTAL	IK (%)
1	38	29 (76%)	12	7 (58,3%)	50	36 (72%)
2	9	5 (55,6%)	5	0 (0%)	14	5 (35,7%)
3	4	4 (100%)	5	1 (20%)	9	5 (55,6%)
4	-	-	4	1 (25%)	4	1 (25%)
5	-	-	3	2 (66,7%)	3	2 (66,7%)
6	-	-	-	0 (0%)	1	0 (0%)
TOTAL	38	29 (76%)	42	11 (26%)	50	36 (72%)

N.B. : (%) = pourcentage par rapport au total des malades du groupe
 (%) = pourcentage par rapport aux malades du régime

L'étude de ce tableau conduit aux constatations suivantes:

.../...

- GROUPE I : Tous les patients de ce groupe soit 76 % recevant le régime court en premier traitement, ont été négatifs au bout de 3 mois dans les proportions suivantes :

- 1er Mois : 29 malades = 58 % de l'ensemble des malades et 76,3 % des malades jamais traités.
- 2ème Mois : 5 malades = 10 % de l'ensemble des malades et 13,2 % des malades jamais traités.
- 3è Mois : 4 malades = 8 % de l'ensemble des malades et 10,5 % des malades jamais traités.

- GROUPE II : Les patients de ce groupe ont reçu le régime court 2 RHES/4 RHS₂ en traitement de réserve; il y eut un cas d'échec après les 6 mois de traitement régulier.

Les 11 autres patients ont tous été négatifs au bout de 5 mois dans les proportions suivantes :

- 1er Mois : 7 malades 14 % de l'ensemble des malades et 58,4 % des malades recevant le régime court en traitement de réserve.
- 2ème Mois : 0
- 3è Mois : 1 malade = 2 % de l'ensemble des malades et 8,3 % des malades recevant le régime court en traitement de réserve.
- 4è Mois : 1 malade = 2 % de l'ensemble des malades et 8,3 % des malades recevant le régime court en traitement de réserve.
- 5è Mois : 2 malades = 4 % de l'ensemble des malades et 16,7 % des malades recevant le régime court en traitement de réserve.

L'ensemble des résultats bactériologiques obtenus dans les deux groupes figure sur le tableau récapitulatif N° 20 ci-dessous.

.../...

TABIEAU N° 20 : Récapitulation des délais et des taux de négativation dans les 2 groupes.

DELAI DE NEGATIVATION EN MOIS	GROUPE I		GROUPE II		TOTAL	
	+ Nbre	% *	+Nbre	% *	+Nbre	%
1	29	76,3	7	58,4	36	72
2	5	13,2	-	0	5	10
3	4	10,5	1	8,3	5	10
4	-	0	1	8,3	1	2
5	-	0	2	16,7	2	4
6	-	0	-	0	-	0
TOTAL NEGATIF	38	100 %	11	21,7 %	49	98%
TOTAL POSITIF A LA FIN DU TRAITEMENT	-	0 %	1	8,3 %	1	2 %

N.B.: + Nbre = nombre

% * = pourcentage par rapport au total des malades du groupe

% = pourcentage par rapport aux malades du régime.

V.3.1.2.- Evolution radiologique

L'évolution des images radiologiques a été appréciée en fin de traitement (6ème mois).

Les critères retenus pour cette appréciation ont été les suivants :

- Evolution excellente (E.E.): disparition quasi complète des images radiologiques ;

.../...

- Evolution favorable (E.F.) : gommage appréciable des lésions non escavées et /ou disparition des cavernes et images inchangées avec bacilloscopie devenue négative.

- Evolution défavorable (E.D.) : images inchangées avec bacilloscopie toujours positive ou aggravées par extension des lésions non escavées et /ou apparition de nouvelles cavernes.

Dans ces conditions nous trouvons :

• GROUPE I : 38 cas \pm 100 %

- E.E. : 18 cas \pm 47,3 %

- E.F. : 20 cas \pm 52,7 %

• GROUPE II : 12 cas \pm 100 %

- E.E. : 3 cas \pm 25 %

- E.F. : 8 cas \pm 66,7 %

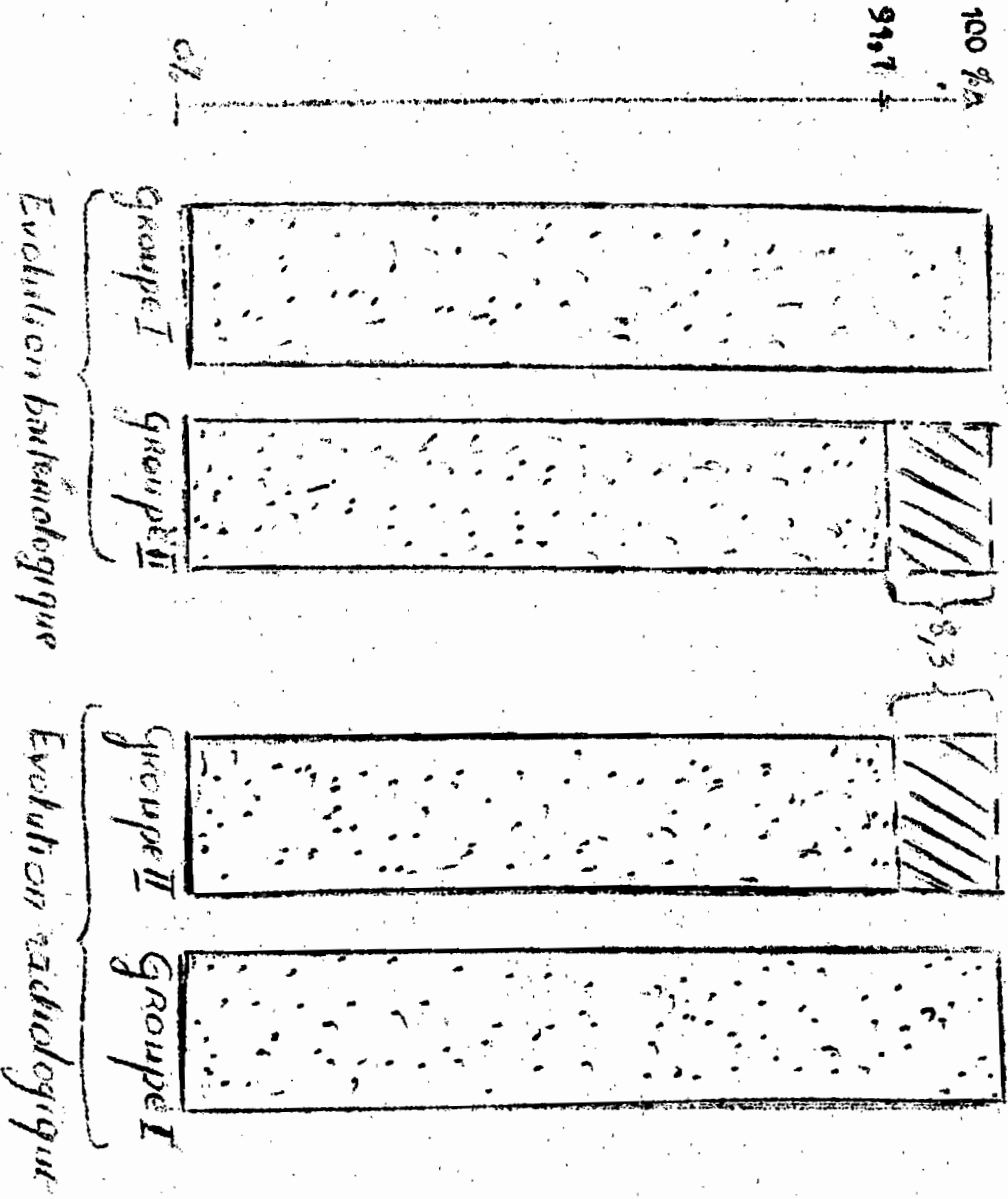
- E.D. : 1 cas \pm 8,3 %

Le tableau N° 23 résume l'ensemble de ces résultats que l'histogramme de la figure 1 permet de comparer aux résultats bactériologiques.

TABLEAU N° 21 Appréciation de l'évolution des lésions radiologiques dans les 2 groupes

EVOLUTION	GROUPE I		GROUPE II		TOTAL	
	+ Nbre	%	+ Nbre	%	+ Nbre	%
E.E.	18	47,3	3	25	21	42
E.F.	20	52,7	8	66,7	28	56
TOTAL BONNE EVOLUTION	88	100 %	11	91,7 %	49	98 %
TOTAL EVOLUTION DEFAVORABLE A LA FIN DU TRAITEMENT	-	0 %	1	8,3 %	1	2 %

FIGURE 1 : Evolution bactériologique et Evolution radiologique.



Léger de
Bonne évolution
Evolution défavorable

On constate que l'évolution des lésions radiologiques a été parallèle à la négativation des crachats :

- les meilleurs résultats ont été obtenus dans le groupe I (malades ayant reçu le régime court en traitement de première ligne). Le régime s'est révélé plus efficace dans ce groupe avec 100 % de bons résultats dont 47,3 % d'évolution excellente avec disparition quasi complète des images radiologiques.

- pour le groupe II (malades ayant reçu le régime court en traitement de deuxième ligne) le traitement s'est également révélé efficace avec plus de 90 % de bons résultats dont 25 % d'évolution excellente et 66,7 % d'évolution favorable.

V.3.2.- Tolérance et toxicité du régime thérapeutique utilisé

La tolérance du régime thérapeutique utilisé a été appréciée au double points de vue clinique et biologique.

Tous les patients ont fait l'objet d'un examen clinique de contrôle à la fin de chaque mois de traitement :

- troubles digestifs, neurologiques, cutanés, cochléo-vestibulaires, hépatiques - atteintes articulaires etc - ont été minutieusement recherchés : aucune manifestation clinique imputable au traitement n'a été notée.

Tous les patients ont subi un dosage mensuel des transaminases sériques.

Les autres examens biologiques n'étaient effectués qu'en cas de signe d'appel clinique.

Nous n'avons observé qu'un seul cas d'élévation transitoire du taux des transaminases sériques (soit 2 %) sans ictère patent.

Au total la tolérance du régime court étudié a été excellente.

COMMERCE
VI
TRADE
REGISTERED

VI.1.- Population de l'étude

La population de cette étude est une population adulte dont l'âge moyen est de 34 ans, les âges extrêmes étant de 15 ans et 65 ans. Elle se compose de 29 hommes (58 %) et 21 femmes (42 %) répartis en deux groupes et traités par un même régime court de 6 mois, le premier recevant ce régime en premier traitement et le deuxième en retraitement.

VI.2.- Résultats bactériologiques (négativation des crachats)

La négativation des crachats est le critère le plus fidèle de l'efficacité d'un traitement antituberculeux.

Les patients du groupe I (patients n'ayant jamais subi une chimiothérapie auparavant) ont tous été négativés au bout de 3 mois de traitement. Ce régime s'est donc révélé très efficace pour le traitement des tuberculoses récentes.

Il s'est également révélé efficace pour les patients du groupe II (patients recevant le régime court en retraitement), mais à un moindre degré : en effet le nombre de cas négativés à la fin de la phase intensive des deux premiers mois de traitement n'a été que de 58,4 % (contre 89,5 % dans le groupe I) et à la fin des 6 mois de traitement un malade était toujours positif à l'examen direct; d'où un taux d'échec de 8,3 %.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus par le régime court de 6 mois étudié dans ce même service de Pneumophysiologie et dont B. TOUNKARA --(88) fait état dans sa thèse.

Le tableau N°22 ci-dessous détaille ce régime qui se résume par la formule $2RHZS/4 H_2Z_2S_2$ et diffère du nôtre ($2 RHES/4 RHS_2$) par :

- l'utilisation de la pyrazinamide en administration quotidienne à la place de l'éthambutol pendant les deux premiers mois de traitement intensif et en administration bihebdomadaire à la place de la rifampicine pendant la phase de consolidation.

.../...

- l'administration bihebdomadaire de l'Isoniazide à la dose de 600 mg. (et non quotidienne à la dose de 400 mg) pendant la phase de consolidation.

Le tableau N°22 donne les détails de ce régime.

TABLEAU N°22 Régime court : 2 RHZS/4 H₂Z₂S₂ et ses phases de traitement

1 ^{ERE} PHASE : 2 MOIS TRAITEMENT TOUS LES JOURS	2 ^{EME} PHASE : 4 MOIS 2 FOIS PAR SEMAINE
- Rifampicine : 600 mg.	• Isoniazide : 600 mg.
- Isoniazide : 400 mg.	• Pyrazinamide : 3 g.
- Pyrazinamide : 2000 mg.	- Streptomycine : 1 g.
- Streptomycine : 1 g.	

L'utilisation de ce régime court comme régime de retraitement a permis d'obtenir chez 14 malades 100 % de négativation des expectorations en 3 mois.

Le tableau N°23 compare les résultats bactériologiques obtenus avec les deux régimes dans les retraitements.

TABLEAU N° 23 Comparaison des taux et délais de négativation obtenus par les deux régimes courts dans le retraitement.

Délais de négativation	Régime B. TOUNKARA 2 RHZS / 4 H ₂ Z ₂ S ₂		Notre régime 2 RHZS / 4 RHZ ₂	
	Nbre	%	Nbre	%
1	7	50	7	58,4
3	7	50	1	8,3
6	-	-	3	25
Total négatif	14	100 %	11	91,7
Total positif à la fin du 6 ^{eme} mois	0	0	1	8,3

.../...

VI.3.- RESULTATS RADIOLOGIQUES (Evolution des lésions radiologiques)

Dans l'appréciation de l'efficacité d'un traitement anti-tuberculeux, l'évolution des images radiologiques a moins d'importance que la négativation des crachats.

Il nous a cependant paru intéressant de l'étudier et de la comparer à celle de l'état bactériologique des crachats chez nos patients. Notons cependant que le langage d'appréciation de l'évolution des lésions radiologiques diffère suivant les auteurs; ce qui rend un peu difficile les comparaisons avec les données de la littérature.

Le régime étudié nous a permis d'obtenir 100 % de bons résultats radiologiques chez les tuberculeux jamais traités (groupe I), mais seulement 91,7 % de bons résultats dans les retraitements (groupe II).

Avec le régime 2RHZS/4H₂Z₂S₂, B. TOUNKARA a obtenu 100 % de bons résultats radiologiques dans les retraitements.

L'examen du tableau N°24 qui compare les résultats radiologiques des deux régimes courts met en évidence la supériorité du régime 2RHZS/4H₂Z₂S₂ qui doit être préféré à notre régime court pour les retraitements.

TABLEAU N°24 : Comparaison des résultats radiologiques obtenus par le régime de B. TOUNKARA et le nôtre dans le retraitement.

Evolution radiologique	Régime B. TOUNKARA 2RHZS / 4H ₂ Z ₂ S ₂		Notre régime 2RHZS / 4 RHS ₂	
	Nbre	%	Nbre	%
E. E.	2	14,2	3	25
E. F.	12	85,8	8	66,7%
Total bonne évolution	14	100 %	11	91,7 %
Total évolution défavorable à la fin du traitement	-	0 %	1	8,3 %

***...

VI.4.- Tolérance et toxicité du régime thérapeutique utilisé.

Nous n'avons observé aucune manifestation clinique pouvant être imputable au traitement. Mais nous avons observé un cas d'élévation transitoire du taux des transaminases sériques soit 2 % des cas.

Ce taux se situe entre ceux obtenus par J. ESPIE 9,7 (37) et N. BERGANINI 0,3 % (10).

Par contre nous n'avons observé aucun cas d'ictère patent et la tolérance de notre régime peut être considérée comme aussi bonne que celle de B. TOUNKARA (88).

VI.5.- Proposition pour un régime court de premier traitement (traitement initial)

L'efficacité d'un traitement de la tuberculose pulmonaire bacillifère doit être jugée sur la constance et la rapidité de la stérilisation des crachats.

En effet un régime de chimiothérapie qui stérilise régulièrement l'expectoration des patients est un régime qui diminue le nombre des cas de retraitements.

VI.4.- Tolérance et toxicité du régime thérapeutique utilisé.

En outre plus cette stérilisation est rapide, moins il y a des risques de dissémination du bacille au sein de la collectivité, et moins importantes sont les conséquences des abandons de traitement qui surviennent après la négativation des crachats.

Notre régime (2 RHES / 4 RHES₂) s'est révélé efficace dans le premier traitement de la tuberculose pulmonaire bacillifère avec 76,3 % de bons résultats bactériologiques dès la fin du premier mois de traitement et 100 % au troisième mois. Les résultats radiologiques ont également été excellents et parallèles aux résultats bactériologiques avec 76,3 % de bons résultats au premier mois et 100 % au troisième mois de traitement.

VI.5.- Proposition pour un régime court de premier traitement (traitement initial)

C'est pourquoi nous proposons ce régime pour le traitement des tuberculoses récentes (malades jamais traités) au Mali.

L'efficacité d'un traitement de la tuberculose pulmonaire bacillifère doit être jugée sur la constance et la rapidité de la stérilisation des crachats.

En effet un régime de chimiothérapie qui stérilise régulièrement l'expectoration des patients est un régime qui diminue le nombre des cas de retraitements.

VI.4.- Tolérance et toxicité du régime thérapeutique utilisé.

En outre plus cette stérilisation est rapide, moins il y a des risques de dissémination du bacille au sein de la collectivité, et moins importantes sont les conséquences des abandons de traitement qui surviennent après la négativation des crachats.

Notre régime (2 RHES / 4 RHES₂) s'est révélé efficace dans le

VI.6.- Proposition pour un régime court de retraitement

Les échecs de traitement standard de première ligne dont la durée est de douze mois sont dus dans la très grande majorité des cas à une irrégularité dans l'administration des médicaments, irrégularité survenant en général après les 3 ou 4 premiers mois de traitement et s'accroissant avec le temps.

Un retraitement doit avant tout éviter cet inconvénient majeur des régimes standards de premier traitement que constitue la trop grande durée de la chimiothérapie. C'est dire tout l'intérêt des régimes courts qui, dans tous les pays s'imposent de plus en plus comme régime de retraitement.

Les deux régimes courts expérimentés dans les retraitements au Mali, 2 RHSS / 4 RHS₂ et 2 RHSS / 4 H₂ Z₂ S₂, se sont révélés tout deux parfaitement bien tolérés par les patients.

Un choix entre ces deux régimes doit donc se faire sur deux critères :

- l'efficacité
- le coût

VI.6.- Proposition pour un régime court de retraitement

Le régime de B. TOUNKARA s'est révélé plus efficace que le nôtre avec 100 % de négativation au troisième mois et 100 % de bons résultats radiologiques, seul le critère coût doit donc permettre de faire un choix entre les deux.

Le tableau N° 25 ci-dessous montre que le régime utilisé par B. TOUNKARA est nettement moins cher que le nôtre. Il remplit donc les deux critères requis et doit être le régime de traitement de la tuberculose pulmonaire au Mali.

Les deux régimes courts expérimentés dans les retraitements au Mali, 2 RHSS / 4 RHS₂ et 2 RHSS / 4 H₂ Z₂ S₂, se sont révélés tout deux parfaitement bien tolérés par les patients.

Un choix entre ces deux régimes doit donc se faire sur deux critères :

- l'efficacité

VI.6.- Proposition pour un régime court de retraitement

Le régime de B. TOUNKARA s'est révélé plus efficace que le nôtre avec 100 % de négativation au troisième mois et 100 % de bons résultats radiologiques, seul le critère coût doit donc permettre de faire un choix

TABLEAU N° 25 Comparaison des coûts pour un traitement complet par les deux régimes courts expérimentés au Mali.

REGIMES	2 RHMS / 4 RHS ₂ (NOTRE REGIME)	2 RHZS / 4 H ₂ Z ₂ S ₂ (B. TOUNKARA)
* Coûts	25.960 F. CFA	16.735 F. CFA
Différence	9.225 F. CFA soit	35,53 %

N.B. : * Coûts calculés selon les prix consentis^a l'U.I.C.T. et n'incluant ni les frais de transport, ni les prix du solvant de la Streptomycine.

TABLEAU N° 25 Comparaison des coûts pour un traitement complet par les deux régimes courts expérimentés au Mali.

REGIMES	2 RHMS / 4 RHS ₂ (NOTRE REGIME)	2 RHZS / 4 H ₂ Z ₂ S ₂ (B. TOUNKARA)
* Coûts	25.960 F. CFA	16.735 F. CFA
Différence	9.225 F. CFA soit	35,53 %

N.B. : * Coûts calculés selon les prix consentis^a l'U.I.C.T. et n'incluant ni les frais de transport, ni les prix du solvant de la Streptomycine.

TABLEAU N° 25 Comparaison des coûts pour un traitement complet par les deux régimes courts expérimentés au Mali.

VII-

CONCLUSION

Cette étude porte sur cinquante des tuberculeux pulmonaires admis dans le Service/^{de}Pneumophtisiologie de l'Hôpital du Point G entre Janvier 1984 et Juin 1985. Ces cinquante patients ont été retenus pour ce travail à partir des critères suivants :

- être âgé de 15 ans et plus
- être bacillifère au début du traitement
- avoir suivi un traitement régulier

Ils comprennent 29 hommes et 21 femmes soit respectivement 58 % et 42 %. Leur âge moyen est de 34 ans, les âges extrêmes étant de 15 ans et 65 ans. Parmi eux 38 sont des tuberculeux récents n'ayant jamais subi une chimiothérapie : ils constituent le groupe I.

Les 12 autres ont déjà été traités sans succès pendant 12 mois par un régime standard de première ligne : ils constituent le groupe II.

Ces deux groupes ont été soumis à une même chimiothérapie de courte durée de 6 mois utilisant quatre produits : Rifampicine, Isoniazide, Ethambutol et Streptomycine.

L'Ethambutol fut interrompu à la fin du deuxième mois et le traitement poursuivi avec les trois autres produits dont la Rifampicine et l'Isoniazide en administration quotidienne et la Streptomycine en administration bihebdomadaire.

Le premier groupe a reçu ce régime court en premier traitement et le deuxième groupe en retraitement.

Les résultats du traitement ont été évalués par l'examen bactériologique direct des crachats à la fin de chaque mois et par l'aspect radiologique des lésions à la fin du traitement.

Pendant toute la durée du traitement, tous les patients ont fait l'objet d'une surveillance clinique et biologique permettant d'apprécier la tolérance et la toxicité du régime étudié.

.../...

Pour les 38 patients porteurs d'une tuberculose récente (malades jamais traités) le régime thérapeutique étudié s'est révélé très efficace avec 100 % de négativation au troisième mois de traitement et 100 % de bons résultats radiologiques à la fin du traitement (6ème mois).

La concordance entre les résultats bactériologiques et radiologiques a été parfaite.

C'est un régime plus onéreux que les deux régimes de chimiothérapie standard de 12 mois utilisés dans notre pays pour le premier traitement comme le montre le tableau N° 26 ci-dessous.

TABLEAU N° 26 Comparaison du coût des régimes standards :

2 HTS / 10 HT ; 2 HTS / 10 H₂S₂

et du régime court : 2 RHIS / 4 RHS₂

REGIMES	REGIMES STANDARDS DE 12 MOIS	NOTRE REGIME COURT DE 6 MOIS
	2 HTS/10 HT	2 RHIS / 4 RHS ₂
* COUT	4.236 F. CFA	25.960 F. CFA
	Différence avec le régime court : 21.724 F. CFA soit 83,7 %	Différence avec le régime court : 21.006 F. CFA soit 80,9 %

N.B. : * Coût calculé selon les prix consentis à l'U.I.C.T. et n'incluant ni les frais de transport, ni les prix du solvant de la Streptomycine.

Il a cependant sur ces derniers l'avantage de réduire de 50 % la durée du traitement.

.../...

Son utilisation à l'échelle nationale améliorera de façon appréciable les résultats de la chimiothérapie par une réduction notable des abandons de traitement estimés par S. SANGARE et Coll. à près de 50 % au 9ème mois.

Il s'en suivra par voie de conséquence une réduction sensible des cas de tuberculoses chroniques qui dessinent les bacilles résistants à plusieurs drogues au sein de la collectivité.

Nous le proposons donc comme régime de premier traitement (traitement initial) à l'échelle nationale dans notre pays.

Pour les 12 patients déjà traités sans succès par une première association médicamenteuse, le régime thérapeutique étudié s'est révélé également efficace, mais à un degré moindre avec seulement 66,7 % de négativation au 3ème mois de traitement et 91,7 % à la fin du traitement (6ème mois). L'évolution radiologique a été parallèle à l'évolution bactériologique avec 8,3 % d'échec à la fin du traitement. Ces résultats de retraitement sont à rapprocher de ceux obtenus par le régime court de 6 mois étudié dans ce même service de pneumophthysiologie par B. TOUNKARA (88).

Ce dernier régime s'est révélé meilleur et moins cher que le notre pour les retraitements et nous le proposons pour le traitement des tuberculeux chroniques (malades déjà traités sans succès) dans notre pays : son adoption et son application effective à l'échelle nationale pour le traitement de la tuberculose pulmonaire aura un impact certain sur ce fléau qui dessine nos populations à bas bruit.



I B L I O G R A P H I E

- 1.- AIT. KHALED (N), BENADJILA (H), LOUCIF (M.S.), MOUNEDJI (A) et CHAULET (P) :
Enquête thérapeutiques contrôlées sur trois régimes de chimiothérapie de réserve (dont une courte durée) dans la tuberculose pulmonaire.
- Bull. Un. Int. Tuberc., 1976, 51, 89 - 105.
- 2.- ANASTASATU (C) :
Notre expérience du traitement intermittent de la tuberculose pulmonaire par la Rifampicine associée à d'autres médicaments.
- Bull. Un. Int. Tuberc., 1974, XLIX, N° 2, 71 - 77.
- 3.- ANASTASATU (C), BERCEA (O) et CORLAN (E) :
Etude pilote de chimiothérapie de courte durée (deux fois 3 mois) débutant avec des associations quadruples (HRZS) et d'application intermittente (2 jours par semaine) chez des nouveaux cas de tuberculose à frottis positif
- Bull. Un. Int. Tuberc., 1984, 59, 24.
- 4.- ANASTASATU (C), BERCEA (O), CORLAN (E), BOGDANESCU (V), MARCIAN (S), ALGEORGE (G), TOUSEK (J), STAFLOVA (S), PAPEZOVA (E) et TRNKA (L) :
Administration quotidienne contre administration intermittente des médicaments au cours de la phase d'attaque dans la chimiothérapie de la tuberculose.
- Bull. Un. Int. Tuberc., 1979, 54, 28 - 29.
- 5.- ANGEL (J.H), SOEINER (A.R) et CITRON (M.K) :
Toxicité des médicaments antituberculeux et spécialement toxicité hépatique.
- Bull. Un. Int. Tuberc., 1979, 54, 49.
- 6.- AYSD (M), HANE (A) et KANE (P.A) :
Le traitement de la tuberculose pulmonaire du noir africain non transplanté par des régimes chimiothérapeutiques comportant la Rifampicine (à propos de 75 cas).
- Dakar Médical, 1980, 25, 1, 65 - 74.

- 7.- BABA (H), SHINKAI (A), IZUCHI (R) et AZUMA (Y)
Essai clinique contrôlé de quatre régimes de chimiothérapie de 6 mois dans la tuberculose pulmonaire.
- Bull. Un. Int. Tuberc., 1984, 59, 27 - 30.
- 8.- BAILLY (W.C.), DICKINSON (S), HIRSCHOWITZ (B.I.) et HODGKIN (M.M) :
Acétylation de l'isoniazide et hépatite.
- Bull. Un. Int. Tuberc., 1979, 54, 48.
- 9.- BECHETOILLE (A), OURY (M), TUCHAIS (E), ROUTKOVSKY - NORVAL (C), DUBLINEAU (P)
† et MONEGER (P).
Les névrites optiques graves par l'éthambutol.
A propos de 3 nouveaux cas.
- Rev. Fr. Mal. Resp., 1976, N°4, 74 - 80.
- 10.- BERGAMINI (N), FERRARIO (A) et FOWST (G) :
Considération sur l'emploi de la Rifampicine dans la tuberculose et sa tolérance dans l'ensemble des cas traités.
- Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifadine), 1969, t.33 bis, 295-306.
- 11.- BERCOGNE-BEREZIN (E) et MODAI (J)
Etude comparative de l'inactivation de l'Isoniazide chez les africains et les européens.
Rev. Fr. Mal. Resp., 1975, 3, N° 4, 397 - 412.
- 12.- BLAJCHMAN (M.A)
Symposium on rifampicin : closing remarks.
Acta. Tuberc. Pneumol. Belg. 1971, 62, 336 - 338.
- 13.- BOBROWITZ (I.D) :
Comparaison de l'Ethambutol à la Rifampicine dans le traitement primaire de la tuberculose pulmonaire.
- Bull. Un. Int. Tuberc., 1979, 54, 50.
- 14.- BROUET (G) :
L'expérience française de la Rifampicine.
- Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifadine), 1969, t.33 bis, 64 - 75.
- 15.- BULLA (A) :
La tuberculose n'est-elle plus qu'une maladie pulmonaire ?
- Bull. Un. Int. Tuberc., 1979, 54, 305 - 307.

- 16.- BUREAU REGIONAL O.M.S. DES AMERIQUES
Derniers progrès de la chimiothérapie de la tuberculose.
- Chronique O.M.S., 34, 1980, 110 - 112.
- 17.- CANETTI (G) et GRUBBACH (F)
Modalités de pénétration de la Streptomycine dans les lésions nécrotiques de la tuberculose pulmonaire.
- C.R. Sec Biol., 1956, 150, 1135.
- 18.- CANETTI (G), LE LIRZIN (M), GAY (Ph), THIBIER (R), KREIS (B) et GROSSET (J)
La résistance primaire dans la tuberculose pulmonaire de l'adulte en France.
3ème rapport du Centre d'Etudes sur la résistance primaire.
- Rev. Tuberc. et Pneumol., 1972, 36, 337.
- 19.- CHAILLEUX (E) ORDRONNEAU (J), LEVORMAN (Y), KERGUERIS (M.F.), LAROUSSE (C).
Etude simultanée de l'effet inducteur de la Rifampicine et du phénotype d'acétylation de l'Isoniazide, chez 21 tuberculeux soumis à un traitement mixte.
- Rev. Fr. Mal. Resp., 1980, 8, 219 - 224.
- 20.- CHATAIGNEAU (P) et TONDUT (A).
Premiers résultats de la Rifampicine (Rimactan), dans le traitement de la tuberculose pulmonaire à Dakar.
- Afr. Med., 1969, 8, 74, 819 - 821.
- 21.- CHAULET (P).
La chimiothérapie de la tuberculose en 1983.
- Bull. Un. Int. Tuberc., 1983, 58, N° 1, 26 - 36.
- 22.- CHAULET (P).
Applicabilité de la chimiothérapie de courte durée dans les programmes nationaux antituberculeux en Afrique.
- Texte intégral présenté à la VII^e Conférence Régionale Africaine de la tuberculose à Abidjan - 1981.
- 23.- COATES (A.R.M.) et MITCHISON (D.A.).
Le rôle des tests de sensibilité dans la chimiothérapie de courte durée.
- Bull. Un. Int. Tuberc., 1983, 58, 111 - 114.

24.- COMITE O.M.S. D'EXPERTS DE LA TUBERCULOSE,

Neuvième rapport.

- Org. Mond. Santé. Sed. rapp. tech., 1974, N°552.

25.- COMMISSION DU TRAITEMENT DE L'U.I.C.T.

La chimiothérapie de la tuberculose. Considérations sur les médicaments antituberculeux et recommandations sur les régimes de chimiothérapie.

- Texte intégral du rapport présenté à la conférence mondiale de l'U.I.C.T. à Mexico en Septembre 1975.

26.- COMMISSION DE TRAITEMENT DE L'U.I.C.T.

Recommandations de l'U.I.C.T. concernant la chimiothérapie antituberculeuse.

- Bull. Un. Int. Tuberc., 1983, 58, 2, 166.

27.- COURY (C.H.), CONSTANS (P) et MORIN (Y).

La tuberculose grave de l'Africain transplanté, son traitement par un nouvel antituberculeux : la Rifampicine, en association avec l'Isoniazide.

- Med. Afr. Noire, 1969, t. XVI, N° 5, 451 - 457.

28.- COZZI (M), ABRÃO (E), ALBERTA (C), ISOLA (E), PINEDA (R), ROCHA POSADAS (H) et RACHINI (V).

Evaluation de cinq schémas thérapeutiques dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

- Bull. Un. Int. Tuberc., 1984, 59, 6 - 8.

29.- CURCI (G), NINNI (A) et SCOLAS (E).

Quelques recherches sur la pharmacocinétique de la Rifampicine.

- Rev. Tub. Pneumol., 1969, t.33 bis (symposium Rifadine), 81 - 90.

30.- DE LEPRIERRE (F).

Chimiothérapie antituberculeuse.

- Encycl. Med. Chin., Paris, thérapeutique, 1982, 25110 B 10.

31.- DEPIERRE (A), ROUSSEL (G), MILLERON (B), PARROT (R), NAGHAVI (H), LE MANISSIER (A.F.), STAIN (J.F.) et PRETET (S).

Etude comparée de la regression des lésions radiologiques. Essai 6.9.12.

- Rev. Fr. Mal. Resp. Suppl. 5, 1977, 31 - 36.

- 32.- DONAHAE (I) et YAHAMOTO (K)
Clinical evaluation Of Ethambutol in pulmonary tuberculosis
- Ann. Ny Acad. Sci., 1966, 135, 849-881.
- 33.- DOUMBIA (S)
Organisation de la chimiothérapie antituberculeuse à l'échelle nationale au Mali (à l'exclusion de la région de Kayes)
- Thèse Med., Bamako, 1978.
- 34.- DUBRA (F.D)
Traitement de courte durée avec 2 médicaments, Isoniazide et Rifampicine pendant 6 mois : essai clinique contrôlé avec 2 régimes de traitement.
- Bull. Un. Int. tuberc., 1976, L I, t.1, 65 - 73.
- 35.- DUMON (G), BROUILLET GABRIEL (M.T) et DUMON (J.F)
Considérations sur 58 observations de tuberculeux traités par la Rifampicine.
- Rev. Fr. Tuberc. Pneumol., (symposium Rifadine), 1969, t.33 bis, 243-252
- 36.- DUTT (A.K), KICERS (D) et STEAD (W.W)
Thérapie de courte durée, en majeure partie bihebdomadaire, comprenant Rifampicine et Isoniazide, pour le traitement de la tuberculose pulmonaire en pratique de routine : 64 mois d'expérience.
- Bull. Un. Int. Tuberc., 1984, 59, 6 - 80
- 37.- ESPIE (J) (Recherche thérapeutique LE PETIT : France)
Présentation des résultats obtenus lors du traitement de 423 tuberculeux pulmonaires par la Rifampicine.
- Rev. Tuberc. et Pneumol. (symposium Rifadine), 1969, t.33 bis, 307-314.
- 38.- PARRA (V), VALENZUELA (P), MENDOZA (F), TORRES (E.), ICEKSON (I), GRINSFON (M),
FERNANDEZ (M), CORRADINI (A), MARTINEZ (M), VELASCO (J), PICKET (N),
RAMIREZ (J), SANCHEZ (L), ABARSUA (B), AHUMADA (L), MARLACA (N), MAULEN (J),
LEYTON (J), BENZ (A), VALENZUELA (M.T), SCHEEL (G), PINA (D), YANEZ (A).
Chimiothérapie de courte durée. Essais opérationnels contrôlés au Chili.
- Bull. Un. Int. Tuberc., 1983, Vol. 58, N°2, 102 - 107
- 39.- FOX (W).
Où va la chimiothérapie de courte durée ?
- Bull. Un. Int. Tuberc., 1981, 56, 147 - 167.

40.- FREGOUR (F), BERNADOU (M).

Rifampicine, Isoniazide et Streptomycine. Résultats thérapeutiques dans la tuberculose pulmonaire de 1ère atteinte.

- Rev. Tuberc. et Pneumol. t. 34, N° 5, 698 - 706.

41.- GIRLING (D.J) et HITZE (K.L).

Réactions adverses à la Rifampicine.

- Bull. O.M.S., 1979, 57, 207 - 212.

42.- GRASSI (M).

Deux cents cas de tuberculose pulmonaire traités par la Chrysothérapie.

- Thèse Med., Marseille, 1934, N° 34.

43.- GROSSET (J)

Le pouvoir stérilisant de la Rifampicine et de ^{la}Pyrazinamide dans la chimiothérapie expérimentale de courte durée.

- Bull. Un. Int. Tuberc., 1978, 53, 5 - 12.

44.- GROSSET (J)

La place de l'antibiogramme dans les nouveaux cas de tuberculose.

- Rev. Fr. Mal. Resp., 1978, t.6, 244

45.- GROSSET (J)

Les principes bactériologiques du traitement de la tuberculose.

- Rev. Prat., 1979, 29, N°33, 2645 - 2650.

46.- GROSSET (J), SANGARE (S), RIST (N), MEYER (L).

Caractères cultureux et biochimiques des bacilles tuberculeux isolés chez 230 tuberculeux pulmonaires du Mali.

- Bull. Un. Int. tuberc., 1974, Vol. XLIX, N°2 161 - 189.

47.- GROSSET (J), TRUFFOT-PERNOT (CH), BISMUTH (R) et LECOEUR (H).

Données récentes de la chimiothérapie de la tuberculose expérimentale de la souris.

- Bull. Un. Int. Tuberc., 1983, Vol. 58 N°2, 90-96.

48.- GONZALEZ MONTANER (L.J), PALMA BELTRAN (O), ABBATE (E), DAMBROSI (A) et MOSCA (C).

Résultats du traitement planifié de la tuberculose, dans les conditions de travail sur le terrain, avec un régime thérapeutique contenant Isoniazide, Rifampicine et Streptomycine.

- Bull.Un.Int. Tuberc., 1983, Vol.58, N°2, 108 - 110.

49.- HUET (H).

Final report of 8th technical conference of O.C.E.A.C., Yaoundé, 1973.

50.- ITURBE (P), MORALES (H.S) et PARIS (R).

Résultats d'un programme de chimiothérapie de courte durée de la tuberculose appliqué dans les conditions habituelles de travail sur le terrain.

- Texte présenté à la XXV^e Conférence Mondiale de l'U.I.C.T., Buenos-Aires 1982.

51.- KANAI (K) et KONDO (E).

Un essai de mise au point de régimes de courte durée à haute efficacité utilisant des modèles expérimentaux chez la souris tuberculeuse.

- Bull. Un. Int. Tuberc., 1979, 54, 55 - 56.

52.- KEITA (B).

Organisation du dépistage de la tuberculose pulmonaire à l'échelle nationale au Mali. (à l'exclusion des régions de Kayes et Tombouctou).

- Thèse Med. Bamako, 1979, N° 21.

53.- KEITA (N)

La chimiothérapie de courte durée dans les tuberculoses extra-pulmonaires.

- Thèse Med., Alger, 1981.

54.- KRUIS (B), ISRAEL(L) et PRETET (S).

Traitement de la tuberculose pulmonaire par l'association Rifampicine - Isoniazide - Streptomycine et remise au travail dès le 45^e jour.

- Rev. Tuberc. et Pneumol., 1969, t.33, N°8, 1091-1908.

55.- LAFAYE (A), SALIOU (P), SANINER (G), RENAUDET (J), VILLON (A) et RETIF(Y).

Etude de la résistance aux médicaments antituberculeux des B.K. isolés au centre Muraz : évolution au cours des 7 dernières années et situation actuelle.

- Texte présenté à la XV^e Conférence Technique de l'O.C.C.G.B. en 1975.

56.- LECLERC (P).

Quelles priorités pour la lutte antituberculeuse.

- Rev. Prat., N° 36, 2401 - 2432.

57.- LE LIRZIN(Y), COURY (Ch.), CONSTANS (P), OURY (M) et TUCHAIS (M).

Essai 6.9.12. Données bactériologiques.

Rev. Fr. Mal. Resp., Supp. t.5, 1977, 31 - 36.

- 58.- LOTTE (A), LERT (F), FRELLET (S), COUDEREAU (M) et REYNES (N).
Traitement des tuberculeux en France, coût médical de ce traitement en 1974.
- Rev. Fr. Mal. Resp., 1975, t. 3, N°3, 243-262.
- 59.- LUCCHESI (U), ZUBLANI (U), TERLIZZI (A), ROSSI (P)
Concentrazioni si eriche del 1'Ethambutolo in pazienti trattati con diverse modalits et dosagi.
- Ann. Inst. Forlanini, 1966, 26, 81 - 89.
- 60.- KATSON (K).
Side effects of Rifampicin. A clinical study.
- Thesis Helsinki, 1973.
- 61.- MITCHINSON (D.A) et DICKSON (J.M.).
Mécanisme de la bactéricidie dans la chimiothérapie de courte durée.
- Bull. Un. Int. Tuberc., 1978, 53, 270 - 275.
- 62.- MITCHINSON (D.A.) et DICKSON (J.M.)
Experimental Models to explain the high sterilizing activity of Rifampicin in the chemotherapy of tuberculosis.
- Amer. Rev. Resp. Dis., 1981, 123, N° 4, 367 - 371.
- 63.- MORERE (P), STAIN (J.P.), BOURREILLE (J) et NOUVET (G).
Ictère et cytolyse chez les malades recevant à la fois Rifampicine et Isoniazide.
- Rev. Tuberc., 1970, 34, N°3, 1110 -1119.
- 64.- NADIO (A).
Le traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire du noir africain non transplanté, par la Rifampicine (à propos de 75 malades).
- Thèse Med., Dakar, 1976, N°30.
- 65.- OLLANGNIER (M.C) et Mme VALLON (C).
Les ictères au cours du traitement à la Rifampicine.
- Journ., Med. Lyon, 1971, N°1209, 835, - 841.
- 66.- OSTROWI (J)
Rifampicin for initial and retreatment cases of pulmonary tuberculosis.U.S. Public health Service trial 18 and firling hospital experience.
- Symposium held at London, February 18, 1972-1973, Horsham, Ciba Laboratories, 41-52.

67.- OURY (E), TUCHAIS (E) et TUCHAIS (H).

Epidémiologie des ictères dans un service de phthisiologie. Responsabilité de la Rifampicine.

- Rev. Tuberc. et Pneumol., 1970, 34, N°3, 415 - 484.

68.- PARIENIE (R).

Traitement de la tuberculose pulmonaire chronique bloquée-casée.

- Le Cond. Med. 1972, N°30, 5441-5446.

69.- PARROT (R), AUGIER (J).

Evolution bactériologique constatée chez 406 tuberculeux pulmonaires traités par des associations diverses comprenant ou non la Rifampicine ou l'Isoniazide.

- Rev. Tuberc. et Pneumol., 1970, t.34, N°5, 709 - 713.

70.- PARROT (R) et AUGIER (J)

Evolution bactériologique sous Rifampicine de 25 malades à tuberculose chronique, richement bacillifère, à bacilles poly-résistants.

- Rev. Tuberc. et Pneumol., (Symposium Rifadine), t. 33 bis, 253-276.

71.- PAPILLON (F.H.) et CHRISTIEN (J).

-Bases théoriques du traitement actuel de la tuberculose.

- Med. et Hyg., 1978, 36, 1526 - 1532.

72.- PATEL (A.G.).

Chimiothérapie intermittente de courte durée à 50 doses.

- Bull. Un. Int. Tuberc., 1979, 54, 33.

73.- PRETET (S).

Le traitement antituberculeux.

- Med. et Hyg., 1982, 40, 1521 - 1529.

74.- PRETET (S), GROSSET (J) et FERDRIZET (S)

Evolution d'un traitement de 18 semaines comprenant la Pyrazinamide (résultats primaires).

- Bull. Un. Int. Tuberc., 1973, 53, 260.

75.- FOUS (J).

Les concentrations tissulaires de l'éthambutol.

- Thèse Toulouse, 1974.

- 76.- QUILLICI (B), FIUZA DE MELO (F.A.), NETO (J.I), ALBUQUERQUE GOMES (A) et GUTSMANN (M.H).

Comparaison entre l'Ethambutol et le Pyrazinamide dans la phase initiale de la chimiothérapie de courte durée de la tuberculose pulmonaire.

- Bull. Un.Int. Tuberc., 1984, 59, 16 - 21.

- 77.- REY DURAN (R) et GUERRA SANZ (F.J).

Etude clinique contrôlée des régimes chimiothérapeutiques de courte durée (6 mois) chez des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire.

- Bull. Un.Int. Tuberc., 1979, 54, 33 - 34.

- 78.- SALEM (N) et CHEKEL (I).

Etude de la résistance du bacille tuberculeux dans la région de Sfax durant les années 1973 à 1975.

- Rev. Fr. Mal. Resp., 1978, 5, 179.

- 79.- SANGARE (S).

Résultats du traitement de 18 malades par l'association, Rifampicine + Ethambutol (régime de réserve).

- Texte intégral d'un document présenté à la Commission de traitement de l'U.I.C.T. en 1980 à Prague.

- 80.- SANGARE (S).

Contribution à l'étude de la tuberculose pulmonaire des gastrectomisés et des ulcéreux gastro-duodénaux.

- Thèse Med. Toulouse, 1967, N°2.

- 81.- SANGARE (S), et TRAORE (N).

Difficultés d'un traitement ambulatoire de la tuberculose.

- Afr. Med., 1974, 13, 123, 737 - 739.

- 82.- SANGARE (S), ROUILLON (A) et FERDRIZET (S).

Etude sur la tolérance et la toxicité de la thiacétazone chez les malades tuberculeux au Mali.

- Bull. Un. Int. Tuberc., 1974, Vol XLIX, N° 2, 161-189.

- 83.- SANGARE (S), DOUMBIA (S) et KEITA (B).

Evaluation du réseau de dépistage et de traitements dans cinq régions administratives du Mali.

- Mali Medical, 1982, V, N°2, 7-16.

84.- SANGARE (S.D).

Nouvelle contribution à l'étude bactériologique de la tuberculose au Mali.
Thèse Pharm. Bamako, 1981.

85.- SECOND EAST AFRICAN/B.M.R.C. STUDY.

Controlled trial of four 6 month Regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis.

- Am. Rev. Resp. Dis, 1976, 114, 471-475.

86.- SANGARE (B).

Aspects bactériologiques de la tuberculose pulmonaire à Bamako.

- Mémoire Pharm. Bamako, 1980.

87.- TOMAN (K).

Dépistage et chimiothérapie de la tuberculose.

Edit. Masson et Cie, Paris, 1980, 255 p.

88.- TOUNKARA (B).

Contribution à l'étude de la place que doit occuper la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire au Mali.

- Thèse Méd. Bamako, 1984.

89.- TOURE (I.M), MOREAU (J.P.).

Situation du mycobactérium africanum dans les états de l'O.C.C.G.E. et autres Etats de l'Afrique et antibiosensibilité.

- Doc. Tech. O.C.C.G.E. N° 2. 729/1981.

90.- TOURE (I.M) et SANGARE (S).

Contribution à l'étude des souches de mycobactéries à Bamako et de leur sensibilité à différentes drogues antibacillaires.

- Doc. Tech. O.C.C.G.E. N° 7. 730/1981.

91.- TOURE (I.M), SANGARE (S), DOUMBLA (S).

Etude bactériologique de 235 expectorations provenant du service national de la tuberculose de la République du Mali.

- Doc. Tech. O.C.C.G.E. N° 8234/1983.

92.- TRAORE (M.S).

Contribution à l'étude de la tuberculose pulmonaire dans les cercles de Kéniéba, Bafoulabé et Kita et premières réflexions sur le projet pilote de Kita.

- Thèse Méd. Bamako, 1981, N° 18.

.../....

93.- TRIPATHY (S.P.).

Chimiothérapie de courte durée de la tuberculose :

Enquête de Madras

- Bull. Un. Int. Tuberc., 1979, 54, 30 - 32.

94.- TRIPATHY (S.P.).

Essai clinique contrôlé d'un régime de 3 mois et deux régimes de cinq mois dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

- Deuxième étude de traitement court poursuivie à Madras.

- Bull. Un. Int. Tuberc., 1983, 58 ; 97 - 101.

95.- VIALIER (J.).

Activité bactériostatique et bactéricide exercée par la Rifampicine sur les mycobactéries.

Les souches résistantes et leurs caractéristiques.

Les concentrations sanguines chez les tuberculeux pulmonaires traités.

- Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifadine), 1969, t.33 bis, 39 - 52.

96.- VIDAL (J), MICHEL (F.B.), LAVELL (G) et M'RAHET (N.H.).

Notre expérience de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

93.- TRIPATHY (S.P.).

- Vie Med., Doc., 10974, 41, 4, 5091 - 5096.

Chimiothérapie de courte durée de la tuberculose :

97.- VILLON (A), M'RY (J.L.), RENAUDET et BONEL (J).

Etude bactériologique de la tuberculose en Mauritanie : identification et sensibilité aux antibiotiques des souches isolées.

94.- TRIPATHY (S.P.).

- Doc. Tech. O.C.C.G.E. N° 6, 236/1976.

Essai clinique contrôlé d'un régime de 3 mois et deux régimes de cinq mois dans le

98.- WEBER (W.W.) et HEIN (D.W.).

Etude de la tuberculose pulmonaire.

Clinical Pharmacokinetics of isoniazid.

Deuxième étude de traitement court poursuivie à Madras.

Clin. Pharmacokinet., 1979, 4, N°6, 401-422.

99.- WOHRLE (R.), VIALIER (J.), GUERIN (J.C.) et BERTOYE (A.).

Passage de la Rifampicine dans le liquide céphalo-rachidien au cours des meningites

Activité bactériostatique et bactéricide exercée par la Rifampicine sur les

tuberculeuses.

- Lyon Med., 1972, 227, N°9, 837-845.

100.- WORLD HEALTH ORGANIZATION.

Global strategy for all by the year 2000. "Health for all".

Série N°3 W.H.O., Genève, 1981.

- Bull. Un. Int. Tuberc., 1983, 58 ; 97 - 101.

101.- YAMAMOTO (K).

Efficacité comparée de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Conférence U.I.C.T. TOKYO 1973. 5081 - 5085.

97.- VILLON (A), M'RY (J.L.), RENAUDET et BONEL (J).

D' / HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, 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 s'y 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.