

**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE: 2011

THESE N°: 47

**ADAPTATION DE LA POSOLOGIE DES ANTITUBERCULEUX
CHEZ LES DIALYSÉS
ETUDE RÉTROSPECTIVE AU SERVICE
DE NÉPHROLOGIE-DIALYSE-TRANSPLANTATION RÉNALE
DU CHU IBN SINA DE RABAT**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Laila EL GARCH

Née le 05 Février 1986 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Dialyse – Traitement de tuberculose – Adaptation de posologie –
Prescriptions non conformes – Suivi pharmacologique thérapeutique.

JURY

Mr. G. IRAQUI

Professeur de Pneumo-physiologie

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

Mr. My. A. FAOUZI

Professeur de Pharmacologie

Mr. M. ELOUENNASS

Professeur Agrégé en Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31





**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 - 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie

- | | | |
|-----|--------------------------|-----------------------------|
| 8. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 9. | Pr. SBIHI Ahmed | Anesthésie –Réanimation |
| 10. | Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 11. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |

- | | |
|--------------------------|------------------|
| 41. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|---|--------------------------|
| 49. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 53. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 54. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrique |
| 56. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 57. Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 58. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 61. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 62. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | |
|---|-------------------------|
| 63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 64. Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 70. Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| 71. Pr. BERRAHO Amina | Ophthalmologie |
| 72. Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 73. Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 74. Pr. CHANA El Houssaine* | Ophthalmologie |
| 75. Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |

- | | |
|--|--|
| 76. Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 77. Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 79. Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 80. Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 81. Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 83. Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

Décembre 1992

- | | |
|---|-------------------------|
| 84. Pr. AHALLAT Mohamed | Chirurgie Générale |
| 85. Pr. BENOUDA Amina | Microbiologie |
| 86. Pr. BENSOUA Adil | Anesthésie Réanimation |
| 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib | Radiologie |
| 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie |
| 89. Pr. CHRAIBI Chafiq | Gynécologie Obstétrique |
| 90. Pr. DAOUDI Rajae | Ophthalmologie |
| 91. Pr. DEHAYNI Mohamed* | Gynécologie Obstétrique |
| 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed | Anesthésie Réanimation |
| 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| 94. Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| 95. Pr. GHAFIR Driss* | Médecine Interne |
| 96. Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 98. Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| 99. Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |

Mars 1994

- | | |
|--|---|
| 100. Pr. AGNAOU Lahcen | Ophthalmologie |
| 101. Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophthalmologie |
| 103. Pr. BENJAAFAR Nouredine | Radiothérapie |
| 104. Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 105. Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 106. Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 109. Pr. EL AOUDAD Rajae | Immunologie |
| 110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 111. Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 114. Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |

115. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
122. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
126. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
129. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
134. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
136. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
137. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*	Urologie
146. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
150. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
152. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
153. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

154. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
157. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
159. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phthisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie

- | | |
|------------------------------|-------------------------|
| 193. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 194. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 196. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 198. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 199. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 200. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 201. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 202. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 203. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 204. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| 205. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 206. Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 207. Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

- | | |
|---|--------------------------|
| 208. Pr. ABID Ahmed* | Pneumophtisiologie |
| 209. Pr. AIT OUMAR Hassan | Pédiatrie |
| 210. Pr. BENCHERIF My Zahid | Ophthalmologie |
| 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie |
| 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine | Pneumo-phtisiologie |
| 213. Pr. CHAOUI Zineb | Ophthalmologie |
| 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale |
| 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub | Chirurgie Générale |
| 216. Pr. EL FTOUH Mustapha | Pneumo-phtisiologie |
| 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* | Neurochirurgie |
| 218. Pr. EL OTMANYAzzedine | Chirurgie Générale |
| 219. Pr. GHANNAM Rachid | Cardiologie |
| 220. Pr. HAMMANI Lahcen | Radiologie |
| 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim | Anesthésie-Réanimation |
| 222. Pr. ISMAILI Hassane* | Traumatologie Orthopédie |
| 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss | Gastro-Entérologie |
| 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* | Anesthésie-Réanimation |
| 225. Pr. TACHINANTE Rajae | Anesthésie-Réanimation |
| 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida | Médecine Interne |

Novembre 2000

- | | |
|----------------------|------------|
| 227. Pr. AIDI Saadia | Neurologie |
|----------------------|------------|

228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
229. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
230. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophthalmologie
232. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
234. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
236. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
239. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
240. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
241. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
242. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
243. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
245. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophthalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouada	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation

269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
296. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
297. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
299. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
300. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
305. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie

310. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
313. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
314. Pr. HAJJI Zakia	Ophthalmologie
315. Pr. IKEN Ali	Urologie
316. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
319. Pr. LAGHMARI Mina	Ophthalmologie
320. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
325. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
326. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
327. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
329. Pr. RHOUE Hakima	Néphrologie
330. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
331. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
332. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
333. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophthalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale

349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Nouredine*
 368. Pr. BAHIRI Rachid
 369. Pr. BARKAT Amina
 370. Pr. BENHALIMA Hanane
 371. Pr. BENHARBIT Mohamed
 372. Pr. BENYASS Aatif
 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 374. Pr. BOUKLATA Salwa
 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 378. Pr. HAJJI Leila
 379. Pr. HESSISSEN Leila
 380. Pr. JIDAL Mohamed*
 381. Pr. KARIM Abdelouahed
 382. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385. Pr. NIAMANE Radouane*
 386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio - Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo - Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation

460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhousain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale

503. Pr. MADANI Naoufel
504. Pr. TANANE Mansour *
505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Réanimation médicale
Traumatologie orthopédie
Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
Pr. AZENDOUR Hicham *
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. AMAHZOUNE Brahim *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. FATHI Khalid
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'kassimi Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *

Anatomie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Biochimie
Cardiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Dermatologie
Gastro-entérologie
Gynécologie obstétrique
Hématologie biologique
Hématologie biologique
Hématologie clinique
Médecine interne
Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique

Pr. KADI Said *

Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie

11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

**** Enseignants Militaires***



Dédicaces

*À ma chère mère Rhimou Souissi et
à mon cher père Brahim El Garch*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour
que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne
pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé
de consentir pour mon instruction et mon bien-être.*

*Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma
reconnaissance éternelle et de mon infini amour.*

Puisse Dieu vous accordez santé et longue vie.

À mon cher mari Abdelhalim Laassiri

*Merci pour la joie que tu me procures et merci infiniment pour
tes précieux conseils et ton aide à la réalisation de ce travail.*

À mon cher frère Hicham et ma chère sœur Hajar

*Je ne peux exprimer à travers ses signes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers vous.*

À tous les membres de la famille El Kabbaj

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens
pour vous. Je vous remercie, un par un, pour tout le
soutien exemplaire et l'amour exceptionnels que vous me
portez depuis mon enfance.*

*J'ai toujours senti que vous êtes ma deuxième famille que j'aime et je
respecte.*

*Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté.
Veuillez retrouver dans ce travail l'expression de mon respect le
plus profond et mon affection la plus sincère.*

À ma grande famille

À mes oncles et leurs épouses, à mes tantes et leurs époux.

À mes amis (es)

*À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation
de ce travail*



Remerciements

*À notre maître et président de jury
Monsieur G. Iraqui
Professeur de Pneumo-phthisiologie
Médecin chef de l'hôpital universitaire Moulay Youssef de Rabat*

*En président de jury, vous nous faites un grand honneur. Nous avons
eu la chance et le privilège de profiter de vos précieux conseils et de
votre large expérience pour l'élaboration de ce travail.*

*Nous vous remercions aussi de l'intérêt que vous avez accordé à notre
sujet de thèse.*

*Que ce travail soit pour vous un témoignage de notre profonde
gratitude.*

*À notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur Y. Cherrah
Professeur de Pharmacologie*

*Nous vous remercions pour avoir su si bien nous faire bénéficier de
l'étendu de vos connaissances. Vos compétences professionnelles nous
ont guidées tout au long de l'élaboration de ce travail. Nous vous prions
de voir dans ce travail, l'expression de notre estime et de notre
reconnaissance.*

*À notre maître et membre de jury
Monsieur M^y. A. Faouzi
Professeur de Pharmacologie*

*Vous nous faites un grand honneur de juger cette thèse.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre respect et de
notre considération.*

À notre maître et membres de jury
M. Esouennass
Professeur Agrégé en Microbiologie

*C'est un grand honneur pour nous d'avoir accepté avec toute
gentillesse de juger notre travail.*

*À notre maître
Madame L. Benamar
Professeur de Néphrologie*

*Nous vous remercions de nous avoir accueillis durant cette période
d'étude, et d'avoir participé à la réalisation ce travail.*

*Veillez accepter cher maître, ce travail avec toute notre haute
vénération*

*À notre invité de jury
Monsieur S. El Kabbaj
Médecin Biologiste*

*Directeur du Laboratoire de Recherche et d'Analyses Médicales de
la Fraternelle de la Gendarmerie Royale*

*Que vous soyez ici chaleureusement remercié d'avoir accepté notre
invitation. Vous nous faites un grand honneur de juger cette thèse.
Veuillez retrouver dans ce travail l'expression de notre estime et de
notre reconnaissance.*

*À notre maître
Madame B. Meddah*

*Professeur assistante de Pharmacologie au Laboratoire de
Pharmacologie et de toxicologie de la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Rabat.*

*Nous avons eu l'honneur de collaborer avec vous pour réaliser ce
travail.*

*Je vous remercie pour votre présence et disponibilité, pour votre
sympathie et votre sensibilité dont je fus témoin.*

*À Madame A. Azzaoui
Médecin résident au service de néphrologie-Dialyse-Transplantation
du CHU Ibn Sina de Rabat.*

*Nous vous remercions de nous avoir accueillis durant cette période
d'étude et pour votre aide à la réalisation de ce travail.*

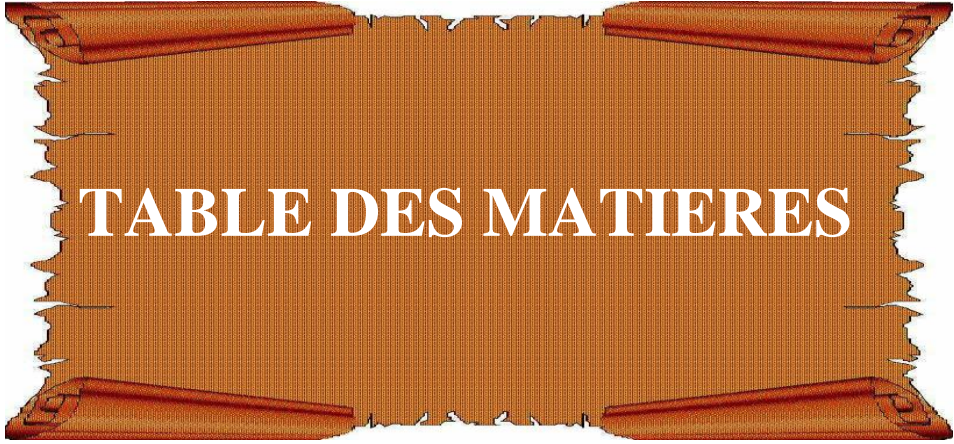


TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	5
I. La tuberculose	6
1. Epidémiologie	6
1.1 Dans le monde.....	6
1.2 Au Maroc	8
2. L'agent étiologique	10
3. Transmission et développement.....	11
3.1 Primo - infection	11
3.2. La tuberculose active : pulmonaire et extrapulmonaire.....	12
4. Le diagnostic	12
4.1 Diagnostic de la primo-infection tuberculeuse	12
4.1.1 Intradermo – réaction a la tuberculine.....	13
4.1.2 Dosage sérique	14
4.2 Diagnostic de la tuberculose active: pulmonaire et extrapulmonaire.....	15
4.2.1 Les circonstances de suspicion diagnostique	15
4.2.1.1 Contexte épidémiologique évocateur :.....	15
4.2.1.2 Signes généraux.....	15
4.2.1.3 Signes cliniques respiratoires	16
4.2.1.4 Signes cliniques extra - respiratoires.....	16
4.2.2. Recherche d'une forme contagieuse	16
4.2.3 Les examens complémentaires.....	17
4.2.3.1 Imagerie.....	17
4.2.3.2 Intradermoréaction à la tuberculine.....	17
4.2.3.3 Biologie	17
4.2.3.4 Histologie	18
4.2.4 Diagnostic bactériologique.....	18
4.2.4.1 Choix du prélèvement	18
4.2.4.2 La démarche générale.....	18
4.2.4.2.1 Examen microscopique	19
4.2.4.2.2 La mise en culture	19
4.2.4.2.3 Identification des souches de Mycobacterium tuberculosis.....	19
4.2.4.2.3.1 Culture :.....	19
4.2.4.2.3.2 Méthodes d'amplification génique.....	20
4.2.4.2.3.3 Phage	21
4.2.4.2.3.4 Tests de sensibilité aux antibiotiques.....	21
4.2.4.2.3.5 Typage moléculaire	21
4.2.5 Dosage sérique	21
4.2.6 Dosage de l'adénosine désaminase	22
5. Lutte contre la tuberculose.....	22
5.1 Le programme de l'organisation mondiale de la santé.....	22
5.2 Le programme national marocain.....	23
6. Le traitement de la tuberculose	24

6.1 Les antibiotiques antituberculeux: classification selon l'organisation mondiale de la santé, mécanisme d'action, propriétés pharmacocinétiques et effets indésirables	24
6.1.1 Les médicaments antituberculeux essentiels.....	24
6.1.1.1 Isoniazide	24
6.1.1.2 Rifampicine	25
6.1.1.3 Pyrazinamide	26
6.1.1.4 Streptomycine.....	27
6.1.1.5 Ethambutol	27
6.1.1.6 Rifabutine:	28
6.1.2 Les médicaments antituberculeux de réserve.....	29
6.1.2.1 Les aminosides	29
6.1.2.1.1 Amikacine et Kanamycine	29
6.1.2.1.2 Capréomycine.....	29
6.1.2.2 Les fluoroquinolones	30
6.1.2.3 L'acide para – aminosalicylique	31
6.1.2.4 Cyclosérine (ou térizidone)	31
6.1.2.5 Ethionamide (ou protionamide)	32
6.2 Traitement de la tuberculose latente	32
6.3 Traitement de la tuberculose active selon l'OMS:.....	33
6.3.1. Codification du traitement :.....	33
6.3.2 Le schéma thérapeutique standard	34
6.3.3 Intérêt des associations de médicaments à dose fixe.....	37
6.3.4 Indications de la corticothérapie	39
6.3.5 Le traitement des nouveaux cas (catégorie I, III)	39
6.3.6 Le retraitement (catégorie II)	40
6.3.7 Le traitement de la tuberculose multirésistante et de la tuberculose chronique (catégorie IV)	42
6.3.8 Le traitement des formes extrapulmonaires	47
6.3.9 Le traitement de la tuberculose à VIH	47
7. Surveillance du traitement	47
8. La chimioprophylaxie	50
9. La Vaccination	50
II. Insuffisance rénale chronique terminale.....	51
1. Epidémiologie	51
1.1 Dans le monde.....	51
1.2 Au Maroc	52
2. Définition	53
3. Diagnostic et circonstances de découverte d'insuffisance rénale chronique	53
3.1 Méthodes d'évaluation de la fonction rénale.....	53
3.2 Marqueurs biologiques d'atteinte rénale.....	54
3.3 Anomalies morphologiques	54
3.4 Classification de l'insuffisance rénale chronique	54
3.5 Circonstances de découverte	55

4. Etiologies	56
4.1 Néphropathies glomérulaires.....	56
4.2 Néphropathies vasculaires	56
4.3. Néphropathie diabétique	56
4.4. Néphropathies tubulo-interstitielles.....	57
4.5. Polykystose rénale	57
4.6 Autres pathologies et causes inconnues.....	57
5. Manifestations cliniques et complications de l'insuffisance rénale chronique terminale.....	58
5.1 Manifestations cardiovasculaires.....	58
5.1.1. Hypertension artérielle	58
5.1.2. Lésions artérielles : athérosclérose et artériosclérose	58
5.1.3 Cardiomyopathie urémique	58
5.2 Manifestations hématologiques.....	59
5.3 Troubles du métabolisme phosphocalcique	59
5.4 Troubles hydroélectrolytiques.....	59
5.5. Manifestations digestives.....	60
5.6. Manifestations neurologiques	60
5.7 Perturbations du système immunitaire.....	60
5.7.1 Les manifestations cliniques de l'immunodéficience : l'infection.....	61
5.7.1.1 Les infections bactériennes à germes communs	62
5.7.1.2 Les infections bactériennes à germes rares	63
5.7.1.3 Les infections virales.....	63
5.7.1.4 Les infections à mycobactéries	63
5.7.1.5 L'amylose.....	64
5.8. Anomalies métaboliques	64
5.9. Manifestations cutanées	64
6. Le traitement de suppléance.....	64
6.1 La dialyse	65
6.1.1 L'hémodialyse.....	65
6.1.2 La dialyse péritonéale.....	66
6.1.3 Les complications liées au traitement par dialyse	68
6.1.3.1 Les complications liées à l'hémodialyse.....	68
6.1.3.2 Les complications liées à la dialyse péritonéale.....	68
6.2 La greffe rénale.....	68
6.3 Le choix des méthodes de suppléance au stade de l'insuffisance rénale chronique terminale.....	69
6.3.1 L'indication médicale.....	69
6.3.2 Le choix du patient.....	70
7. L'usage des médicaments chez le dialysé.....	70
7.1 Les modifications pharmacocinétiques des médicaments chez le dialysé.....	70
7.1.1 La biodisponibilité.....	71
7.1.2 Le volume de distribution	71
7.1.3 La demi-vie d'élimination	71

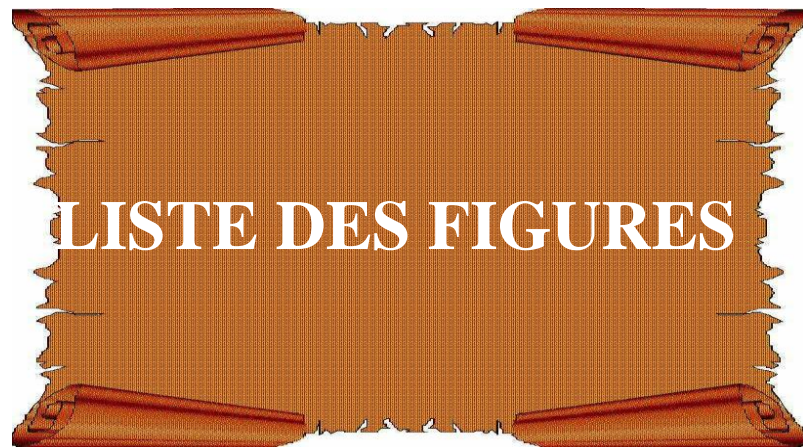
7.2 Les règles d'adaptation de la posologie des médicaments chez le dialysé.....	72
DEUXIEME PARTIE.....	74
I. Matériels et méthodes	75
1. Type et lieu d'étude	75
2. Population d'étude	75
3. Recueil des données	75
4. Saisie et analyse des données.....	75
II. Résultats.....	76
1. Incidence de la tuberculose	76
2. Répartition des patients en fonction du sexe.....	76
3. Répartition des patients en fonction de l'âge	77
4. Répartition des patients selon la néphropathie causale.....	78
5. Répartition des patients en fonction de la méthode de dialyse utilisée.....	79
6. Répartition des patients en fonction de l'adaptation de la dialyse.....	79
7. Antécédents de la tuberculose avant la dialyse.....	79
8. Vaccination contre la tuberculose	80
9. Diagnostic de tuberculose	81
9.1 Diagnostic clinique.....	81
9.2 Les examens paracliniques.....	82
9.2.1 L'intradermoréaction à la tuberculine	82
9.2.2 Radiographie thoracique	83
9.2.3 Biologie	83
9.2.3.1 Globules blancs	83
9.2.3.2 Lymphocytes	84
9.2.3.3 Protéine-C-réactive.....	84
9.2.4 Sérologie.....	84
9.2.4.1 VIH.....	84
9.2.4.2 Hépatite B.....	85
9.2.4.3 Hépatite C.....	85
9.2.5 Histologie	86
9.2.6 Recherche des bacilles de Koch dans les liquides biologiques	87
9.2.7 Polymerase Chain Reaction	87
10. Délai entre le début de la dialyse et l'apparition de tuberculose	88
11. Notion de contag tuberculeux et de promiscuité.....	88
12. Localisation de la tuberculose.....	89
12. Le traitement	90
12.1 L'antibiogramme	90
12.2 La durée du traitement.....	90
12.3 Les schémas thérapeutiques utilisés	90
12.4 Les posologies des antituberculeux prescrits avant toute réadaptation	91
13. Evaluation du traitement	92
13.1 Les effets indésirables	92
13.2 Le suivi pharmacologique thérapeutique (dosage sérique).....	93
13.3 Les posologies des antituberculeux prescrits lors de la réadaptation	94

14. Evolution.....	94
15. Analyse des prescriptions des antituberculeux chez les dialysés.....	95
15.1 Comparaison par rapport aux recommandations de l'organisation mondiale de la santé:.....	95
15.2 Comparaison par rapport aux résumés des caractéristiques des produits du Vidal ..	96
15.3 Comparaison par rapport aux recommandations du guide de prescription des antibactériens chez l'insuffisant rénal	98
III. Discussion	100
1. Incidence de la tuberculose chez les dialysés	100
2. Infections virales chez les dialysés	100
3. Critères diagnostiques de la tuberculose chez les dialysés	100
4. Les caractéristiques thérapeutiques de la tuberculose chez le dialysé	102
4.1 Les protocoles thérapeutiques utilisés	102
4.2 Les prescriptions non-conformes chez les dialysés	103
4.3 Les effets indésirables	104
4.4 Le suivi pharmacologique thérapeutique (Dosage sérique).....	105
4.5 Les schémas thérapeutiques et doses d'antituberculeux pouvant être utilisés chez le dialysé pour le traitement de la tuberculose au Maroc tout en se référant aux recommandations de 2010 de l'organisation mondiale de la santé	106
4.5.1. Les posologies des antituberculeux essentiels recommandées chez le dialysé par l'organisation mondiale de la santé.....	106
4.5.2 Les posologies de quelques antituberculeux de réserve recommandées chez le dialysé par le GPR	107
4.5.3 Les schémas thérapeutiques pouvant être utilisés chez le dialysé pour le traitement de la tuberculose au Maroc tout en se référant à l'OMS 2010....	108
CONCLUSION.....	109
RESUMES	
ANNEXES	
BIBLIOGRAPHIE	
WEBOGRAPHIE	



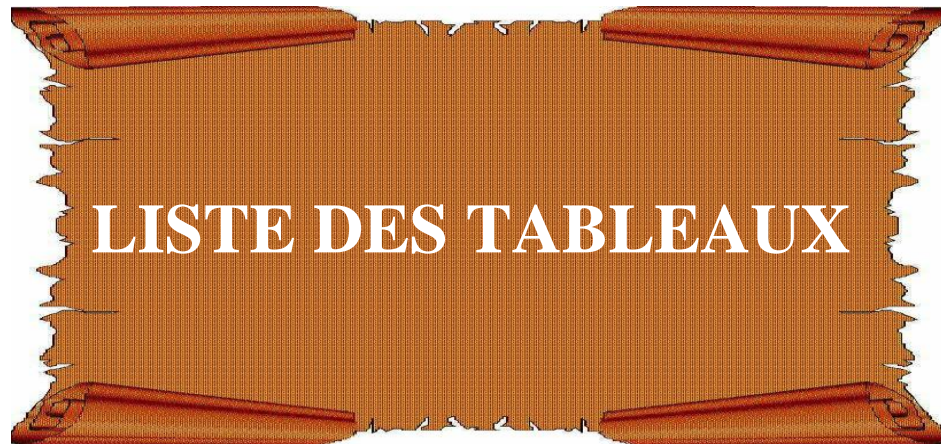
LISTE DES ABREVIATION

ADF	: Les associations à doses fixes
Anti-TNF	: Anti- tumor necrosis factor
ATB	: Antibiotique
ADP	: Adénopathies
BCG	: Bacillus Calmette-Guérin
BK	: Bacilles de Koch
CAT	: Conduite à tenir
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DOTS	: Directly Observed Treatment Short-course
DP	: Dialyse péritonéale
GPR	: Guide de prescription des antibactériens chez l'insuffisant rénal
HD	: Hémodialyse
IDR	: Intradermoréaction
IRCT	: Insuffisance rénale chronique terminale
IRCTT	: Insuffisance rénale chronique terminale
IV	: Intraveineuse
<i>M. tuberculosis</i>	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PAS	: Acide para-aminosalicylique
PI	: Primo-infection
PNLAT	: Plan national de lutte antituberculeuse
TB-MR	: Tuberculose multirésistante
TPM -	: Tuberculose pulmonaire à microscopie négative
TPM +	: Tuberculose pulmonaire à microscopie positive
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



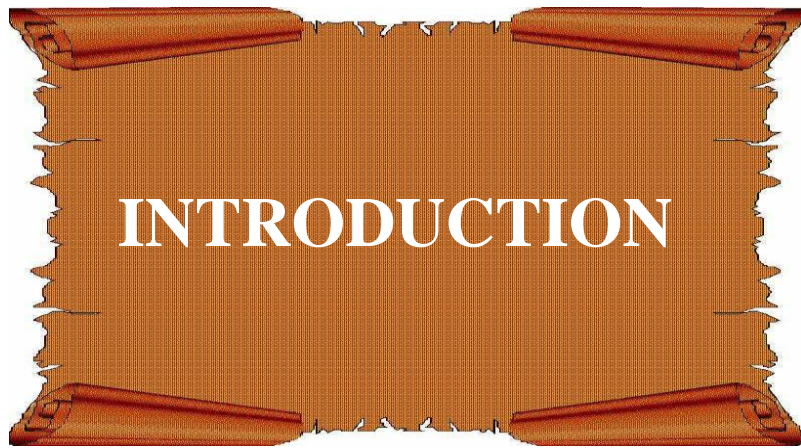
LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Carte mondiale des taux d'incidence de la tuberculose estimés par pays en 2009	6
Figure 2 : Incidence de la tuberculose par région Maroc en 2006	8
Figure 3 : Pourcentage du nombre de nouveaux cas selon la forme de tuberculose, Maroc, 2007	9
Figure 4 : Incidence cumulée de la tuberculose par forme au Maroc de 1990-2006	10
Figure 5: Evolution de la prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée de 1998 à 2005 par million d'habitants. Comparaison internationale	51
Figure 6 : Graphique de la place des infections entre les différentes complications chez les dialysés.	61
Figure 7 : Principaux causes des infections chez les dialysés	62
Figure 8 : Schéma de principe d'hémodialyse	66
Figure 9 : Schéma de principe de la dialyse péritonéale (coupe abdominale)	67
Figure 10 : Répartition des patients en fonction du sexe	76
Figure 11 : Répartition des patients en fonction de l'âge.....	77
Figure 12 : Répartition des patients en fonction de la néphropathie causale	78
Figure 13 : Répartition des patients en fonction de la méthode de dialyse utilisée	79
Figure 14 : Répartition des patients en fonction de la vaccination contre la tuberculose	80
Figure 15 : Pourcentage d'apparition de chaque symptôme clinique	81
Figure 16 : Répartition des patients en fonction du résultat de l'intradermoréaction tuberculinique	82
Figure 17: Répartition des patients en fonction du taux de globules blancs	83
Figure 18 : Répartition des patients en fonction des résultats du test VIH	84
Figure 19: Répartition des patients en fonction du résultat du test de l'hépatite C.....	85
Figure 20 : Répartition des patients en fonction du résultat de l'examen histologique	86
Figure 21 : Répartition des patients en fonction du résultat de la recherche du bacille de Koch	87
Figure 22 : Répartition des patients en fonction du délai entre le début de la dialyse et l'apparition de la tuberculose.....	88
Figure 23 : Pourcentage de chaque type de tuberculose chez la population étudiée	89
Figure 24: Répartition des patients en fonction de la durée du traitement	90
Figure 25 : Répartition des patients en fonction du protocole adapté par les pneumologues	91
Figure 26 : Répartition des patients en fonction de la survenue des effets indésirables	92
Figure 27 : Répartition des patients en fonction du dosage sérique des antituberculeux.....	93



LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Principaux effets indésirables de l'isoniazide	25
Tableau II : Principaux effets indésirables de la rifampicine	26
Tableau III : Principaux effets indésirables du pyrazinamide	26
Tableau IV: Principaux effets indésirables de la streptomycine	27
Tableau V : Principaux effets indésirables de l'éthambutol	28
Tableau VI : Principaux effets indésirables de la rifabutine	28
Tableau VII: Posologie des antituberculeux essentiels recommandée par l'OMS	35
Tableau VIII: Principes actifs isolés	38
Tableau IX : Les associations à doses fixes.....	38
Tableau X: Schémas thérapeutiques recommandés pour chaque catégorie diagnostique	41
Tableau XI : Groupe des médicaments utilisés pour le traitement de la tuberculose multirésistante	43
Tableau XII : Les principes généraux pour la conception de régimes de traitement de la tuberculose multirésistante a	46
Tableau XIII: Surveillance minimale du traitement de la tuberculose pulmonaire	48
Tableau XIV : Classification de l'insuffisance rénale chronique	55
Tableau XV : Dose des principaux antituberculeux recommandés chez le dialysé par l'OMS de 2010	106
Tableau XVI : Posologies de quelques antituberculeux de réserve chez les dialysés recommandées par le GPR	107
Tableau XVI : Les schémas thérapeutiques pouvant être utilisés chez le dialysé pour le traitement de la tuberculose au Maroc tout en se référant à l'OMS 2010.....	108



Au Maroc, l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est un problème majeur de santé public puisqu'on dénombre en 2009, 9 655 patients présentant une IRCT. ^[1]

Les techniques de dialyse ont nettement amélioré la qualité de vie des insuffisants rénaux chronique terminaux ^[2], cependant ces malades restent exposés à des risques élevés de complications infectieuses, en particulier à la tuberculose, vu le déficit immunitaire engendré par l'insuffisance rénale. ^[2, 3]

Parmi les changements physiologiques qui altèrent la pharmacocinétique des médicaments lors de l'insuffisance rénale, le plus important est la réduction de la filtration glomérulaire. Cette dernière est impliquée dans l'excrétion d'une grande quantité de médicaments et/ou de métabolites. ^[157] Ainsi, l'adaptation de la posologie des antituberculeux est importante pour assurer le maximum d'efficacité et prévenir la toxicité chez ces patients. ^[4]

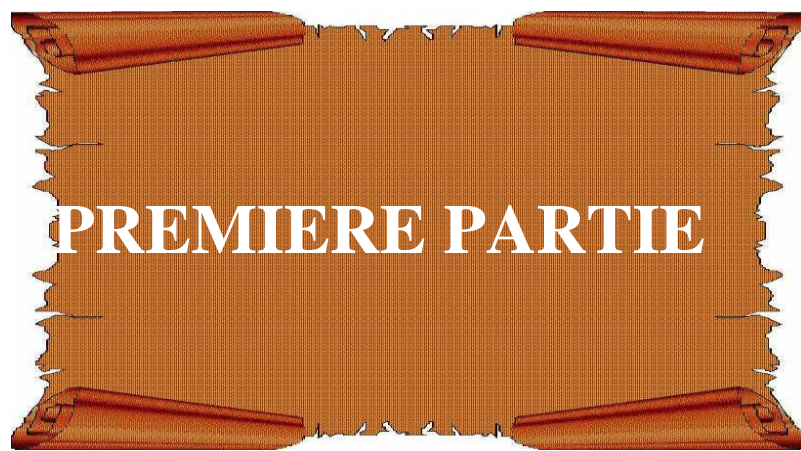
Or, la problématique de la prescription des antituberculeux chez les dialysés se situe à l'intersection de quatre contraintes. D'une part la symptomatologie de la tuberculose chez ces patients est souvent atypique ^[2] d'autant plus que les localisations extrapulmonaires y sont très fréquentes ^[5, 6, 7], ce qui rend le diagnostic difficile et pourrait retarder le traitement ^[2]. D'autre part, la toxicité du traitement antituberculeux est beaucoup plus marquée chez les patients en dialyse par rapport aux malades non encore dialysés ^[8]. Aussi, l'absence de données concernant ces patients : le Vidal ne précise que rarement les modalités de prescription d'un médicament en cas de dialyse ou ne propose qu'une contre-indication de principe en l'absence d'études ^[9]. Vient par la suite, la nécessité de recourir à un grand nombre de traitements différents pour faire face aux complications de l'IRCT ^[10] d'où possibilité d'interactions médicamenteuses. Toutes ces contraintes pourraient donc constituer des éléments à charge opposable au prescripteur devant une non-conformité.

De nombreuses enquêtes ont laissé apparaître qu'un grand nombre de prescriptions chez les dialysés étaient inadaptées ^[9,10, 157], mais vu que les études réalisés auparavant ne concernaient que l'analyse des prescriptions des médicaments de complications de l'IRCT, nous nous sommes intéressés à étudier l'adaptation de la posologie des antituberculeux chez les dialysés, qui n'a encore jamais été réalisée, à travers une étude rétrospective au service de Néphrologie-Dialyse-transplantation rénale du CHU Ibn Sina de Rabat.

Ainsi, la première partie du travail définira l'IRCT et la tuberculose : il s'agit principalement de l'épidémiologie, la physiopathologie, le diagnostic et le traitement de chaque pathologie. En deuxième partie nous nous intéresserons à l'étude rétrospective. Nous envisagerons le rôle du pharmacien dans ce cadre d'étude en conclusion.

Objectifs

- Rappeler les critères diagnostiques de la tuberculose chez les dialysés marocains en les comparant aux résultats de même études marocaines et étrangères.
- Evaluer l'adaptation de la posologie des antituberculeux chez les dialysés dans le service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation du CHU Ibn Sina de Rabat en mesurant l'efficacité et les risques de toxicité liés à l'utilisation des antituberculeux chez ces patients.
- Analyser la prescription des antituberculeux en les comparant aux recommandations formulées par l'organisation mondiale de la santé de 2010, aux résumés des caractéristiques des produits du Vidal de 2010, et aux recommandations du Guide de prescription des antibactériens chez l'insuffisant rénal (GPR) de 2005.
- Faire le point sur le rôle du suivi pharmacologique thérapeutique dans l'amélioration de l'efficacité thérapeutique et la prévention de la toxicité chez ces patients.
- Elaborer un protocole thérapeutique du traitement de la tuberculose chez les dialysés adapté au Maroc à travers les nouvelles recommandations de l'organisation mondiale de la santé (OMS).



PREMIERE PARTIE

I. LA TUBERCULOSE

1. Epidémiologie

1.1 Dans le monde

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse à déclaration obligatoire. [11, 158]

Selon les estimations de l'OMS en 2009, 1.7 million de personnes ont perdus la vie à cause de la tuberculose dont 380 000 vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ce qui équivaut 4 700 morts/jour. La région africaine, compte le nombre de décès le plus important. Ainsi, le taux de mortalité dû à la tuberculose a chuté de 35% depuis 1990. [158]

L'OMS dénombre dans la même année 9.4 million de nouveaux cas de tuberculose. La majorité des cas détectés ont lieu en Asie et en Afrique. Le taux d'incidence mondiale est retombé à 137 cas pour 100 000 habitants en 2009 après avoir atteint un record de 142 pour 100 000 habitants en 2004. Le taux décroît mais lentement. [158]

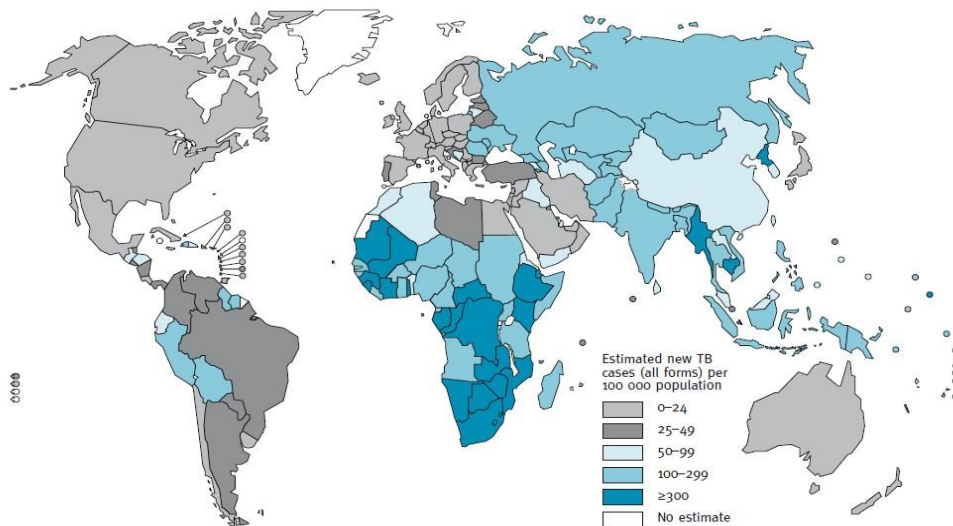


Figure 1 : Carte mondiale des taux d'incidence de la tuberculose estimés par pays en 2009 [159]

Sur les 9.4 millions de tuberculose, l’OMS estime que 12% de l’ensemble des nouveaux cas étaient VIH positif dont 80% ont été signalés dans la région africaine. Ces chiffres sont légèrement inférieurs à ceux signalés dans les précédentes années vu la réduction de la prévalence de VIH dans la population générale. ^[11]

La prévalence de la tuberculose en 2009 est de 14 million ^[158].

La répartition de la tuberculose en fonction de l’âge est différente selon les différentes régions du globe. En France, l’incidence est maximale après 65 ans alors que dans les pays en voie de développement, l’incidence est plus importante chez les sujets plus jeunes entre 25 et 44 ans ^[12, 13].

Même si dans la plupart des régions du monde, la tuberculose touche et tue plus d’hommes que de femmes, elle est l’une des principales causes infectieuses de décès chez la femme ^[13, 160]. En 2009, les femmes représentaient 35% des décès. ^[158]

En 2010, les données collectées par l’OMS font états des plus hauts taux de tuberculose multirésistante jamais enregistrés, avec un record de 28% des nouveaux cas dans certaines parties de l’ex – Union Soviétique ^[158]. Avant cela, le niveau record de 22% avait été révélé en 2007 dans la ville de Bakou en Azerbaïdjan. ^[158]

Depuis que la tuberculose ultrarésistante a pour la première fois été définie en 2006, un total de 58 pays ont signalé au moins 1 cas de tuberculose ultrarésistante. ^[158]

En 2009, 5.8 million de cas de tuberculose (nouveaux cas et rechute) ont été notifié, ce qui correspond à un taux de détection des cas de 63%, en augmentation par rapport au taux de 61% relevé en 2008. Sur ces 5.8 million, le nombre de nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif était le plus dominant. ^[158]

Dans la cohorte de 2008, sur les 2,6 millions de patients avec une tuberculose pulmonaire à frottis positif, 86% ont pu être traités avec succès. ^[158]

1.2 Au Maroc

Les informations épidémiologiques les plus récentes publiées dans le bulletin épidémiologique (relevant de la direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies) apparu en Mars 2010 ne concernent que l'année 2007. ^[14]

D'après ce bulletin 25 562 nouveaux cas de tuberculose ont été enregistrés en l'an 2007 avec prédominance masculine. L'incidence cumulée est de 82.1 pour 100 000 habitants ; 11 937 nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive ont été notifiés, soit une incidence cumulée de 38 pour 100 000 habitants. ^[14]

L'incidence cumulée la plus élevée a été enregistrée dans les régions du Grand Casablanca (126 nouveaux cas pour 100 000 habitants) ^[14]

L'incidence cumulée la plus basse a été enregistrée dans les régions de Guelmim – Es – Smara, Laayoune – Boujdour, Souss – Massa – Draa, Marrakech Tensift, Tadla – Azilal et Taza – Al Hoceima – Taounate (moins de 60 nouveaux cas pour 100 000 habitants). ^[14]

Ces données montrent que l'incidence la plus élevée de la tuberculose se situe dans les zones où la densité de la population est forte. ^[161]

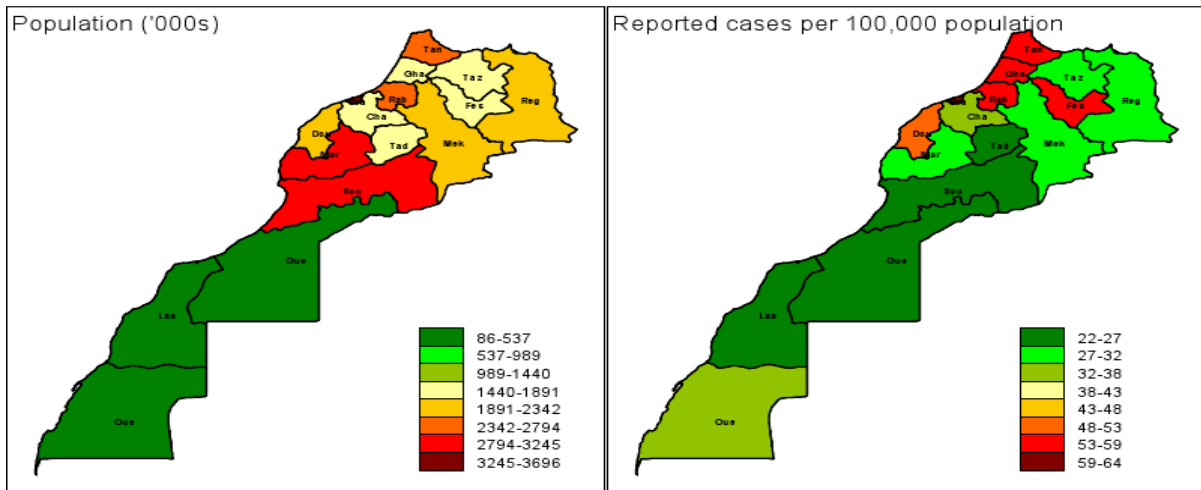
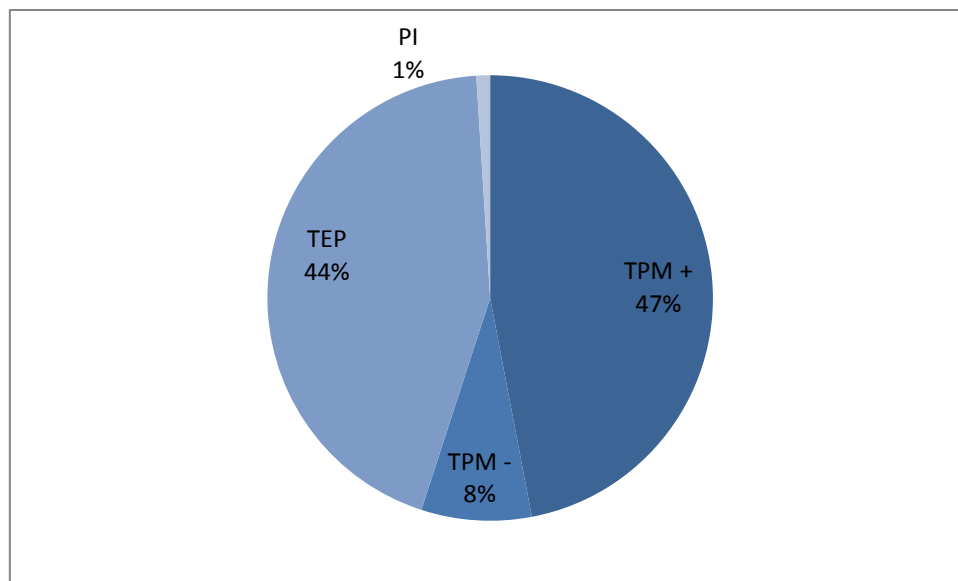


Figure 2 : Incidence de la tuberculose par région Maroc en 2006 ^[161]

Le poumon reste la localisation de prédilection. ^[14]



TPM + : Tuberculose pulmonaire à microscopie positive

PI : Primo-infection

TPM - : Tuberculose pulmonaire à microscopie négative

PI : Primo-infection

Figure 3 : Pourcentage du nombre de nouveaux cas selon la forme de tuberculose, Maroc, 2007 ^[14]

Parmi les 25 562 nouveaux cas enregistrés en 2007, 74, 3% ont un âge inférieur à 45 ans. ^[14]

L'étude nationale sur la tuberculose multirésistante a été réalisée en 2004. Chez 1 844 malades ayant une tuberculose pulmonaire à microscopie positive, 0.5% de tuberculose multirésistante a été signalé parmi les nouveaux cas et 12.2% parmi les cas traités. ^[14]

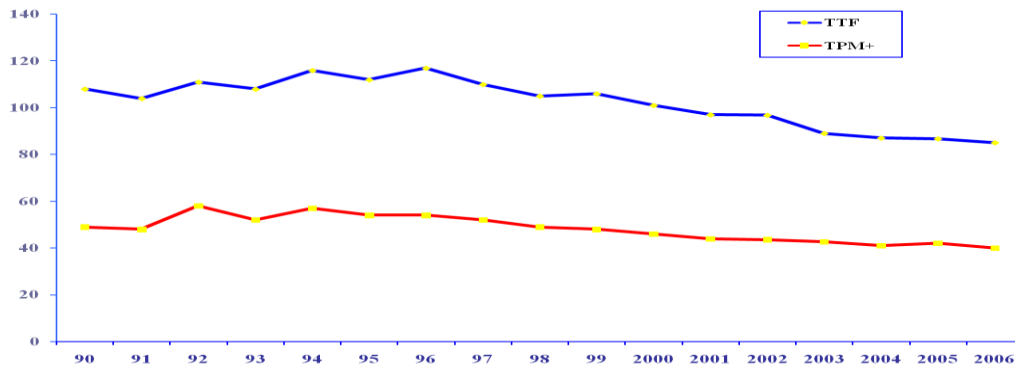


Figure 4 : Incidence cumulée de la tuberculose par forme au Maroc de 1990-2006 ^[161]

Remarque: L’OMS vient de publié en Février 2010 des données, dont certaines sont douteuses, sur les estimations de la tuberculose au Maroc pour l’année 2009. ^[162]

2. L’agent étiologique

L’agent causal de la tuberculose humaine est, en général, *Mycobacterium tuberculosis* = *M. tuberculosis*, également appelé BK pour « Bacille de Koch ». Dans certains cas, la tuberculose humaine peut être causée par une autre mycobactérie, telle que :

Mycobacterium africanum, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium microti*, *caprae* et *pinnipedii*, *Mycobacterium canetti*. Toutes ces mycobactéries, capables de causer la tuberculose, sont regroupées sous la dénomination de mycobactéries du « Complexe *M. tuberculosis* ». ^[15, 16, 17, 18, 163]

M. tuberculosis ne libère aucune toxine et la maladie résulte essentiellement de la prolifération des mycobactéries et de leurs résistances à la réponse immune de l’hôte infecté. ^[16,19]

3. Transmission et développement

La transmission de *M. tuberculosis* est presque exclusivement interhumaine, le plus habituellement par voie aérienne, par l'intermédiaire d'aérosols infectés émis dans l'environnement par un malade contagieux ^[16, 20].

Les patients avec tuberculose pulmonaire négative à la culture des expectorations, ou ceux atteints de tuberculose extrapulmonaire, sont pratiquement non contagieux. Ceux dont le frottis des expectorations est négatif, tout en présentant une culture positive, sont beaucoup moins contagieux que les patients présentant des bacilles à l'examen direct de frottis des expectorations. ^[16, 21].

3.1 Primo - infection

Lorsque les bacilles atteignent les alvéoles pulmonaires, ils entrent en contact avec les macrophages alvéolaires qui, en général, les phagocytent, les dégradent et les éliminent. Cependant, si les défenses immunitaires innées de l'individu sont réduites, si l'infection est importante (charge bactérienne élevée) ou si la bactérie est fortement virulente, il arrive que des bacilles survivent dans les macrophages et s'y multiplient. Les macrophages colonisés finissent par éclater et libérer un grand nombre de bacilles capables d'infecter, à leur tour, d'autres macrophages. Ainsi, un foyer infectieux se développe au niveau du poumon et provoque la formation d'une lésion ou chancre d'inoculation. Le corps de la personne infectée réagit à cette primo-infection par le développement d'une réponse immunitaire cellulaire et la formation d'un granulome constitué principalement de macrophages infectés et de cellules T. ^[22, 23]

Dans 90% des cas, la maladie ne se développe pas. Le granulome se calcifie et les bacilles emprisonnés restent sous contrôle à l'état quiescent, on parle d'infection tuberculeuse latente ou primo-infection. Ces patients ne sont pas contagieux. Chez la plupart des individus, la primo-infection passe inaperçue. On peut cependant, parfois, observer de la fièvre, une adénopathie, une perte d'appétit.... ^[24].

3.2. La tuberculose active : pulmonaire et extrapulmonaire

La tuberculose-active ne se développe que chez environ 10% des personnes infectées par *M. tuberculosis* ^[24]. Elle peut se développer soit directement après la primo-infection, soit après plusieurs années, suite à la réactivation de l'infection tuberculeuse latente. Dans ce cas, la lésion précédemment formée se nécrose et les bacilles tuberculeux quiescents sont libérés. ^[25]

Un certain nombre d'affections diminuent la résistance de l'hôte et favorisent le développement d'une tuberculose active tel que : la coinfection par le VIH, l'insuffisance rénale chronique, l'hémodialyse, les patients sous traitement anti-tumor necrosis factor (anti-TNF), les états de malnutrition... ^[16, 26, 27]

La tuberculose pulmonaire (ou phtisie) est la forme la plus commune de la tuberculose (85% des cas), cependant les bacilles tuberculeux peuvent, plus rarement, être transportés dans tout l'organisme, via les systèmes lymphatiques et sanguins, créer de nouveaux foyers infectieux et provoquer une tuberculose extrapulmonaire (15% des cas). ^[163, 164] Les formes extrapulmonaires sont plus fréquentes en cas de coinfection par le VIH ^[28] et aussi chez les dialysés. ^[5, 6, 7]

4. Le diagnostic

4.1 Diagnostic de la primo-infection tuberculeuse

Comme la primo-infection est souvent asymptomatique (ou peu évocatrice), un examen clinique du patient ne suffit pas ^[163] et les signes radiologiques sont minimes ^[12].

Le test de référence du diagnostic de la tuberculose latente est l'intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine ou test de mantoux ^[163]. Récemment, un dosage sérique a permis de renforcer le diagnostic de la tuberculose latente. ^[29]

4.1.1 Intradermo – réaction a la tuberculine

Ce test met en évidence une réaction locale d'hypersensibilité retardée liée à la sécrétion de cytokines par des lymphocytes T spécifiques à l'injection intradermique d'antigènes tuberculeux. L'antigène utilisé jusqu'à présent est la tuberculine ou PPD pour purified protein derivative. ^[30]

Une réaction positive à ce test se traduit, 48 à 72 h après l'injection, par une rougeur et une induration de la peau (> 10 mm) au niveau du site d'injection. Une réponse positive à ce test ne signifie pas que le patient présente une tuberculose active mais bien que son organisme a connu, à un moment donné, un contact avec le bacille tuberculeux (primo – infection). ^[31]

Chez les personnes âgées et les patients immunodéprimés, comme les malades atteints de VIH ou les dialysés il y a un risque de résultats faussement négatifs à l>IDR car ces patients sont non répondeurs ^[2, 12, 157]. Aussi, vu que la tuberculine est un mélange antigénique qui n'est pas spécifique des mycobactéries du complexe tuberculeux, il existe des réactions croisées avec toutes les autres mycobactéries, qu'elles soient environnementales ou vaccinales d'où possibilité de résultats faussement positifs si le patient a été vacciné par le Bacillus Calmette-Guérin (BCG) ou infecté par une autre mycobactérie non-tuberculeuse. ^[30]

Lorsqu'un patient présente une intradermo-réaction positive, il est nécessaire de réaliser des examens plus approfondis afin de différencier une tuberculose latente d'une tuberculose active. De même, si un patient a déjà eu une tuberculose ou une intradermo-réaction positive, tout nouveau contrôle de son état se fera par examen radiographique. ^[163]

4.1.2 Dosage sérique

Le diagnostic de la tuberculose infection latente s'est trouvé renforcé par la mise sur le marché européen de tests diagnostiques dénommés tests cellulaires T-interféron gamma (INF γ) ou interferon gamma released assay (IGRA). Les deux tests commercialisés sont : le QuantiFERON-TB Gold In Tube® (QF-TB-IT) et le T-SPOT-TB®. [29]

Ces tests reposent sur le principe suivant lequel des lymphocytes T préalablement sensibilisés par des antigènes tuberculeux (in vivo) produisent des concentrations élevées d'INF- γ lorsqu'ils sont réexposés aux mêmes antigènes mycobactériens (in vitro). [163]

Les performances diagnostiques de ces deux tests in vitro sont égales, voir supérieures à celles du test cutané à la tuberculine. [29, 30]

- Cependant, les indications de ces tests restent limitées, en particulier comme celles reconnues par la Haute Autorité de santé [32, 165]:
- dépistage d'une tuberculose latente (uniquement chez les adultes de plus de 15 ans) ;
- au cours d'une enquête cas-contact et chez des patients avant le traitement par immunodépresseurs (anti-tumor-necrosis factor α) ;
- surveillance régulière des personnels de santé, et aide au diagnostic des patients ayant une forme extrapulmonaire de la tuberculose maladie.

Certaines indications supplémentaires sont en cours d'études :

- dépistage de tuberculose latente chez les enfants ;
- chez les patients positifs pour le VIH ;
- répétitions des mesures pour le suivi thérapeutique des patients traités.

4.2 Diagnostic de la tuberculose active: pulmonaire et extrapulmonaire

Le diagnostic de la tuberculose active est évoqué sur des signes généraux, des signes cliniques respiratoires ou extraréspiratoires, des examens complémentaires ou du fait d'un contexte épidémiologique particulier. ^[16]

4.2.1 Les circonstances de suspicion diagnostique

4.2.1.1 Contexte épidémiologique évocateur :

Le diagnostic doit être évoqué largement chez une personne en provenance d'un pays de forte prévalence, chez une personne infectée par le VIH, sous corticoïdes ou sous traitement immunodépresseur ou anti-TNF, ou bien dans l'entourage d'un cas de tuberculose. ^[16]

Cependant, il ne faut pas négliger la possibilité de survenue de tuberculoses en dehors de tout contexte épidémiologique particulier. ^[16]

4.2.1.2 Signes généraux

Notons que :

- L'altération de l'état général est fréquente lors de la tuberculose.
- L'asthénie est fréquente et peut persister tout au long du traitement.
- L'amaigrissement peut, dans les formes graves, dépasser 10 kg.
- La fièvre, généralement peu élevée mais peut prendre un aspect oscillant avec frissons dans les formes sévères. Les sueurs nocturnes sont très fréquentes et doivent être systématiquement recherchées.
- L'ensemble de ces signes doit faire évoquer le diagnostic, en particulier devant une persistance de plus de 3 semaines. ^[16]

4.2.1.3 Signes cliniques respiratoires

Notons que :

- Les signes fonctionnels sont dominés par la toux qui devient de plus en plus fréquente au cours des semaines et ne cède pas aux traitements symptomatiques. ^[16]
- Les hémoptysies ne surviennent que dans 10% des cas, mais inquiètent le malade et orientent rapidement vers le diagnostic. ^[16]
- La dyspnée traduit une forme évoluée de la maladie ou une atteinte pleurale.
- Les douleurs thoraciques sont peu fréquentes. ^[16]
- Là encore, la persistance des signes plus de 3 semaines doit orienter vers le diagnostic et conduire à prescrire une radiographie. ^[16]

4.2.1.4 Signes cliniques extra - respiratoires

Ces signes sont très nombreux et dépendent de la localisation de la maladie, notons par exemple ^[16] :

- une atteinte épидidymaire lors d'une tuberculose génitale masculine ;
- une adénopathie clinique fluctuante et parfois même douloureuse dans le cas d'une tuberculose ganglionnaire ;
- des troubles de la conscience et hyponatrémie lors d'une tuberculose méningée ;

4.2.2. Recherche d'une forme contagieuse

En cas de suspicion de tuberculose pulmonaire, l'isolement du patient est immédiatement mis en place avant même la confirmation diagnostique et aussi longtemps que l'on n'aura pas la certitude de l'absence de bacilles à l'examen direct. ^[16]

4.2.3 Les examens complémentaires

4.2.3.1 Imagerie

Les examens d'imagerie (radiographie, tomodensitométrie et l'imagerie thoracique) seront prescrits en fonction des signes cliniques. ^[16]

4.2.3.2 Intradermoréaction à la tuberculine

(Cf. Diagnostic de la tuberculose latente)

4.2.3.3 Biologie

- On recherche sur la numération formule sanguine l'absence de signes évocateurs d'une atteinte médullaire. ^[16]
- L'absence de syndrome inflammatoire n'élimine pas le diagnostic. ^[16]
- On recherche de façon systématique une hyponatrémie qui, non expliquée par ailleurs, fait suspecter une méningite tuberculeuse. ^[16]
- Une leucocyturie aseptique à l'examen cyto bactériologique urinaire doit faire pratiquer une recherche de BK dans les urines (cette recherche est inutile en l'absence de leucocyturie ou d'immunodépression grave). ^[16]
- La normalité des transaminases et l'absence de cholestase témoignent de l'absence probable d'atteinte hépatique. Il est recommandé de pratiquer des sérologies de l'hépatite B et C en cas d'anomalie des transaminases. ^[16]
- La sérologie VIH est justifiée, compte tenu de la fréquence de la coexistence des 2 infections VIH et tuberculose. ^[16]
- Des études ont démontré que l'hypercalcémie serait un indicateur précoce de la tuberculose péritonéale ^[33, 34]

4.2.3.4 Histologie

La découverte d'un granulome épithélioïde et giganto-folliculaire oriente vers le diagnostic de la tuberculose. ^[16]

4.2.4 Diagnostic bactériologique

C'est la mise en évidence de bacilles de la tuberculose dans les produits pathologiques qui constitue le diagnostic définitif et de certitude. ^[16]

4.2.4.1 Choix du prélèvement

*** Formes pulmonaires :**

Dans les formes pulmonaires, on privilégie les produits de l'expectoration spontanée. ^[16]

S'il est difficile d'obtenir une expectoration ou si la recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants dans l'expectoration est négative, malgré un contexte clinique évocateur, le prélèvement du contenu gastrique par tubage ou l'aspiration des sécrétions bronchiques au cours d'une fibroscopie bronchique et éventuellement la biopsie d'une lésion endobronchique peuvent être proposées ^[16] :

*** Formes extra pulmonaires :**

Le type de prélèvement dépend de la localisation de la tuberculose suspectée : liquide céphalorachidien, liquide d'ascite, urines, liquide d'épanchement, prélèvement ganglionnaire... ^[16]

4.2.4.2 La démarche générale

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose active repose sur la mise en évidence des bacilles du complexe *M. tuberculosis*. Les méthodes bactériologiques à mettre en œuvre comprennent la recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants par l'examen microscopique, la mise en culture sur milieux spécifiques, l'identification par méthode

moléculaire ou biochimique des bacilles obtenus en culture, et les tests de sensibilité aux antituberculeux. ^[16]

4.2.4.2.1 Examen microscopique

Pour obtenir une visualisation des mycobactéries au microscope, il est nécessaire de réaliser la coloration de Ziehl – Neelson à chaud. ^[163]

D'autres méthodes de coloration reposant sur le même principe peuvent être utilisées telque la méthode de Kinyoun à froid et la coloration fluorescente de Degommier à l'auramine. ^[16]

Ce test a une sensibilité faible : de 40 à 60% dans les formes pulmonaires. Elle est beaucoup plus basse chez les adultes atteints de formes extrapulmonaires et chez les enfants. Sa spécificité est proche de 100% chez les patients non immunodéprimés. ^[30]

La différenciation d'espèce par examen microscopique est impossible. ^[163]

4.2.4.2.2 La mise en culture

Les cultures aérobies sont habituellement effectuées sur milieux solides, le plus souvent sur milieux à l'œuf de Löwenstein-Jensen et de Coletsos. Etant donné la croissance lente de *M. tuberculosis*, de nouvelles techniques, en milieu liquide, ont été développées afin de réduire ce temps d'attente. ^[35, 36, 37, 163]

4.2.4.2.3 Identification des souches de *Mycobacterium tuberculosis*

4.2.4.2.3.1 Culture :

Les souches de *M. tuberculosis* sont classiquement identifiées par la morphologie des colonies sur milieu solide et des tests biochimiques. ^[16]

Des sondes nucléiques permettent maintenant l'identification en quelques heures des bacilles de la tuberculose obtenus en culture mais ne précisent pas l'espèce au sein du complexe tuberculosis. ^[16]

4.2.4.2.3.2 Méthodes d'amplification génique

Ces méthodes ont la potentialité d'identifier les bacilles de la tuberculose en quelques heures, directement dans les échantillons cliniques sans culture bactérienne préalable. [38]

Différents procédés d'amplification peuvent être utilisés : les méthodes les plus répandues, utilisent la réaction de polymérisation en chaîne ou PCR au sens strict, et l'amplification isothermique d'acide ribonucléique (ARN) via un intermédiaire d'acide désoxyribonucléique (ADN). [38]

L'utilité de ces techniques dans le diagnostic de la tuberculose est limitée par la positivité ou la négativité de l'examen microscopique :

Les tests d'amplification génique ne sont recommandés qu'en cas d'examen microscopique positif car ils permettent de distinguer les mycobactéries du complexe tuberculosis des mycobactéries atypiques avec une sensibilité supérieure à 95% et une spécificité proche de 100%. [38]

Aussi, L'OMS vient d'approuver, en décembre 2010, un test novateur de la tuberculose, il s'agit d'un test d'amplification des acides nucléiques totalement automatisé qui permet un diagnostic exact pour de nombreux patients en 100 minutes environ, alors qu'avec les tests actuels, il faut parfois jusqu'à 3 mois pour obtenir les résultats. Ce test a prouvé son efficacité sur le terrain pour le diagnostic de la tuberculose, ainsi que de la tuberculose multirésistante et de la tuberculose compliquée par le VIH, plus difficile à diagnostiquer. Ce qui pourrait entraîner un triplement du nombre des cas de tuberculoses résistantes diagnostiqués et un doublement du nombre des cas de tuberculose associée au VIH dépistés dans les zones à forte prévalence des deux infections. [166]

4.2.4.2.3.3 Phage

Beaucoup d'isolats cliniques sont d'emblée résistants. La technique du phage est lourde, sensible, mais qui apporte peu par rapport à la culture classique. ^[39]

4.2.4.2.3.4 Tests de sensibilité aux antibiotiques

L'antibiogramme permet de déterminer la sensibilité aux antibiotiques utilisés pour le traitement de la tuberculose. ^[39] La méthode de référence est la méthode de proportion sur milieu solide de Löwenstein-Jensen (milieu à l'œuf). ^[163]

Les délais d'obtention des résultats, par la méthode de référence, est de 3 à 4 semaines. Ce délai peut être réduit de moitié par la réalisation de l'antibiogramme sur milieu liquide. ^[163] Récemment un test colorimétrique : resazurin microplate assay, basé sur la modification de coloration de la resazurin suite à sa réduction par les bactéries tuberculeuses, a également été proposé pour mettre rapidement en évidence une éventuelle résistance à la rifampicine et à l'isoniazide. ^[40, 41]

Les techniques de biologie moléculaire visant à détecter les mutations sont rapides mais ont des limites. En effet, les mécanismes de résistance ne sont pas tous élucidés, le risque de faux négatifs n'est donc pas négligeable. ^[42]

4.2.4.2.3.5 Typage moléculaire

Les techniques de typage moléculaire de *M. tuberculosis* sont désormais utilisées comme outil complémentaire des études épidémiologiques classiques ^[43, 44].

4.2.5 Dosage sérique

Les tests décrits précédemment (le QuantiFERON-TB Gold In Tube® et le T-SPOT-TB®) ne seront utilisés, dans le cadre de la tuberculose maladie, selon la haute autorité de santé, que comme aide au diagnostic des formes extrapulmonaires de la tuberculose maladie. ^[29, 32] (cf. diagnostic de la tuberculose latente)

4.2.6 Dosage de l'adénosine désaminase

L'adénosine désaminase est une enzyme ubiquitaire intervenant dans le métabolisme des bases puriques. L'augmentation de sa concentration observée dans les pathologies tuberculeuses a conduit à proposer sa mesure comme outil diagnostique de la tuberculose. Les études les plus intéressantes ont porté sur les séreuses : plèvre, péricarde, péritoine, méninges. ^[45]

Aussi récemment découvert, le dosage de l'adénosine désaminase est utile pour le diagnostic de la tuberculose péritonéale chez le patient dialysé. ^[46]

5. Lutte contre la tuberculose

5.1 Le programme de l'organisation mondiale de la santé

L'OMS recommande la stratégie DOTS «Directly Observed Treatment Short-course» initiée en 1995 et basée essentiellement sur un traitement de courte durée sous supervision ^[167] :

Pendant les deux premiers mois de traitement, les patients doivent prendre leurs antibiotiques en présence d'un professionnel de santé. Ceci peut être réalisé dans un centre médical ou directement au domicile du patient. Par ce plan d'action, le personnel médical s'assure du respect du traitement et fournit aux patients les informations et les conseils nécessaires afin qu'ils se prennent davantage en charge et poursuivent leur traitement seuls, après les deux mois d'observation DOTS. ^[167]

L'OMS s'était fixé comme objectif de détecter 70% des nouveaux cas de tuberculose maladie et d'en guérir 85% pour l'année 2000. Celui-ci ne fut pas atteint en 2000. ^[168]

Ainsi, en 2006, l'OMS a élaboré la stratégie Halte à la tuberculose. Il s'agit d'une nouvelle stratégie en six points qui s'appuie sur la stratégie DOTS tout en s'attaquant explicitement aux principaux défis à relever. Le but de cette stratégie est d'obtenir une

réduction spectaculaire des cas de tuberculose d'ici 2015 en veillant à ce que tous les patients, y compris les cas de co-infection avec le VIH et les cas pharmacorésistants, bénéficient de l'accès universel à des diagnostics de qualité et à des traitements centrés sur le patient.

Cette stratégie prône également la mise au point de nouveaux outils efficaces pour prévenir, dépister et traiter la tuberculose. ^[169]

5.2 Le programme national marocain

La lutte antituberculeuse au Maroc (LAT) est organisée dans le cadre du PNLAT (Plan national de lutte antituberculeuse) dont l'existence remonte à plusieurs décennies. En 1991, le Ministère de la santé a introduit la stratégie DOTS dans les prestations de la lutte antituberculeuse. ^[47]

Le PNLAT s'était fixé comme objectifs, pour l'an 2000, de dépister 80% de TPM+ qui existe dans la population et d'en guérir 85%. ^[47]

Les acquis ^[47] :

- L'engagement des pouvoirs publics à lutter contre la tuberculose.
- Le financement des différentes activités du PNLAT.
- La gratuité de toutes les prestations en matière de tuberculose.
- L'adhésion à la stratégie DOTS a permis au Maroc de transformer en quelques années un programme «vertical» et spécialisé en programme décentralisé, de plus en plus intégré aux soins de santé de base.
- Les activités de dépistage des sources d'infections se sont intensifiées par le développement des prestations des services de lutte antituberculeuse.
- La disponibilité des médicaments, l'utilisation de la chimiothérapie de courte durée sous supervision directe et la gratuité des soins ont fait augmenter l'adhérence des malades au traitement.

- La prise en charge des cas de tuberculose chronique et multi résistante selon une stratégie standardisée et bien codifiée «stratégie DOTS plus» avec disponibilité des médicaments antituberculeux de troisième ligne et qui sont chers et indispensables pour le traitement de ces cas.

Ainsi, les objectifs tracés ont été atteints : plus de 70% des cas de TPM+ sont dépistés et plus de 85% des cas ont été guéris. ^[170]

Toutefois, la bataille contre la tuberculose est loin d'être gagnée : l'incidence de la tuberculose diminue régulièrement d'année en année, mais cette diminution demeure lente.

Le Maroc vient d'adopter la stratégie « Halte à la tuberculose » ^[171] mais aucun objectif officiel n'a été publié.

6. Le traitement de la tuberculose

6.1 Les antibiotiques antituberculeux: classification selon l'organisation mondiale de la santé, mécanisme d'action, propriétés pharmacocinétiques et effets indésirables

6.1.1 Les médicaments antituberculeux essentiels

6.1.1.1 Isoniazide

* Mécanisme d'action ^[172] :

L'isoniazide, hydrazide de l'acide isonicotique exerce un effet bactéricide puissant sur les bacilles tuberculeux en phase de réplication.

* Propriétés pharmacocinétiques ^[48, 49, 172] :

Rapidement absorbé, l'isoniazide diffuse dans tous les liquides et tissus organiques. Sa demi-vie d'élimination varie entre 1 et 3 heures selon la vitesse d'acétylation. Le

métabolisme est hépatique et majoritaire par acétylation en métabolites actifs. Il est excrété en grande partie dans les urines sous forme inchangée.

* Effets indésirables:

Tableau I : Principaux effets indésirables de l'isoniazide ^[173]	
Effets indésirables courants	Effets indésirables rares
- Neuropathie périphérique - Hépatite - Somnolence / léthargie	- Convulsions, pellagre, arthralgies, agranulocytose, réactions lupoïdes, éruptions cutanées, psychose aiguë.

6.1.1.2 Rifampicine

* Mécanisme d'action ^[50, 172] :

La rifampicine est un dérivé semi synthétique de la rifamycine, bactéricide qui agit en bloquant la transcription par inhibition de l'ARN polymérase. Son action est marquée aussi bien sur les bacilles intracellulaires que sur les bacilles extracellulaires.

* Propriétés pharmacocinétiques ^[48, 49, 172].

Rapidement absorbée, la rifampicine diffuse dans tous les tissus et les liquides organiques. La demi-vie d'élimination est de 1.5 à 5 heures. Le métabolisme est hépatique et majoritaire en 2 métabolites actifs. Elle est excrétée en grande partie dans les selles.

* Effets indésirables :

Tableau II : Principaux effets indésirables de la rifampicine ^[173]	
Effets indésirables courants	Effets indésirables rares
<ul style="list-style-type: none"> - Anorexie - Nausées, vomissements, douleurs abdominales - Hépatites 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale aiguë, choc, thrombopénie, éruption cutanée, « syndrome grippal », colite pseudomembraneuse, pseudo insuffisance surrénalienne, ostéomalacie, anémie hémolytique

6.1.1.3 Pyrazinamide

* Mécanisme d'action ^[172] :

Analogue de synthèse du nicotinamide. Il possède une action bactérienne sur les bacilles tuberculeux intracellulaires.

* Propriétés pharmacocinétiques ^[48, 49, 172] :

Facilement absorbé par voie digestive, il diffuse rapidement dans les tissus, et les liquides organiques. La demi-vie d'élimination est en moyenne de 10 heures. Le pyrazinamide est métabolisé par le foie en un métabolite actif. L'élimination est principalement urinaire sous forme inchangée.

* Effets indésirables :

Tableau III : Principaux effets indésirables du pyrazinamide ^[173]	
Effets indésirables courants	Effets indésirables rares
<ul style="list-style-type: none"> - Arthralgies - Hépatite 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles digestifs, éruptions cutanées, anémie sidéroblastique.

6.1.1.4 Streptomycine

* Mécanismes d'action ^[172]:

Antibiotique de la famille des aminosides à propriété bactéricide.

* Propriétés pharmacocinétiques ^[48, 49, 172] :

La streptomycine n'est pas absorbée par voie digestive, mais après injection intramusculaire, elle diffuse rapidement dans le compartiment extracellulaire de la plupart des tissus et atteint des concentrations bactéricides, notamment dans les cavernes tuberculeuses. Normalement elle n'atteint pas le liquide céphalorachidien, mais sa pénétration augmente en cas d'inflammation des méninges. La demie – vie d'élimination est de 2.5 heures. Elle est excrétée dans les urines sous forme inchangée.

* Effets indésirables:

Tableau IV: Principaux effets indésirables de la streptomycine ^[173]	
Effets indésirables courants	Effets indésirables rares
- Lésions nerveuses des fonctions au et auditives et vestibulaires (y compris le fœtus) - Lésions rénales	- Eruptions cutanées.

6.1.1.5 Ethambutol

* Mécanismes d'action ^[172]:

Analogue de synthèse du 1, 2-éthane diamide, actif sur *Mycobacterium bovis* et autres mycobactéries non spécifiques. Il est utilisé avec d'autres antituberculeux pour empêcher ou retarder l'apparition de souches résistantes.

* Propriétés pharmacocinétiques ^[48, 49, 173] :

Facilement absorbé par voie orale. La demie – vie d'élimination est de 2.5 à 4 heures. Le métabolisme est minoritairement hépatique en un dérivé inactif. L'excrétion est principalement urinaire sous forme inchangée.

* Effets indésirables :

Tableau V : Principaux effets indésirables de l'éthambutol ^[173]	
Effets indésirables courants	Effets indésirables rares
- Névrite optique	- Eruptions cutanées, douleurs articulaires, neuropathie périphérique

6.1.1.6 Rifabutine:

* Mécanisme d'action ^[48] :

La rifabutine est un antibiotique de la famille des rifamycines qui inhibe la synthèse protéique bactérienne par fixation au ribosome bactérien.

* Propriétés pharmacocinétique ^[48, 49] :

Disponibilité par voie orale moyenne. La demie – vie d'élimination est de 36 à 45 heures. Le métabolisme est hépatique en plusieurs métabolites dont deux sont faiblement actifs. L'excrétion est majoritairement urinaire.

* Effets indésirables :

Tableau VI : Principaux effets indésirables de la rifabutine ^[173]	
Effets indésirables courants	Effets indésirables rares
- Effets indésirables digestifs : diarrhées, douleurs abdominales, anorexie, nausées, vomissement. - Maux de tête, somnolence, étourdissements.	- Eruptions cutanées, arthralgies, myalgies, anémie, neutropénie, thrombocytopénie, uvéites.

6.1.2 Les médicaments antituberculeux de réserve

6.1.2.1 Les aminosides

6.1.2.1.1 Amikacine et Kanamycine

* Mécanisme d'action ^[48] :

La kanamycine et l'amikacine sont des bactéricides de la classe des aminosides.

* Propriétés pharmacocinétiques ^[48] :

Ils ont les propriétés pharmacocinétiques des aminosides. (cf. streptomycine).

* Effets indésirables ^[174] :

Les effets secondaires sont semblables à ceux de la streptomycine et de la capréomycine :

Une ototoxicité, une surdité, des vertiges ou une néphrotoxicité réversible peuvent se produire.

6.1.2.1.2 Capréomycine

* Mécanisme d'action ^[174] :

La capréomycine est un bactéricide de la classe des polypeptides.

* Propriétés pharmacocinétiques ^[48] :

Ils ont les propriétés pharmacocinétiques des aminosides. (cf. streptomycine).

* Effets indésirables ^[174] :

Les effets secondaires sont semblables à ceux de la streptomycine mais avec un moindre risque de surdité.

6.1.2.2 Les fluoroquinolones

Ils sont représentés par :

- Lévofoxacine
- Moxifloxacine
- Ofloxacine

Remarque : la gatifloxacine, nouveau fluoroquinolone ^[51, 52] n'est pas encore recommandé par l'OMS dans le traitement de la tuberculose. L'OMS prévoit de l'utiliser pour des schémas thérapeutiques de 4 mois pour le traitement de la tuberculose ^[175]. D'autre part, la ciprofloxacine n'est plus recommandée par l'OMS (2010) dans le traitement de la tuberculose. ^[172]

* Mécanisme d'action ^[174] :

Ces fluoroquinolones possèdent une activité bactéricide. L'effet bactéricide des fluoroquinolones est dû à leur liaison à l'acide désoxyribonucléique gyrase et à l'inhibition de la synthèse de l'acide désoxyribonucléique dans la cellule bactérienne.

* Propriétés pharmacocinétiques ^[48] :

Leur diffusion est excellente dans tout l'organisme. Elles sont partiellement métabolisées par le foie et excrétées sous forme active par la bile et les urines.

* Effets indésirables ^[174] :

Les réactions indésirables, peu fréquentes, représentées par des troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements) ou des symptômes en rapport avec le système nerveux central (par exemple, vertiges, céphalées, sautes d'humeur et, rarement des convulsions).

6.1.2.3 L'acide para – aminosalicylique

* Mécanisme d'action ^[174]:

Possède des propriétés bactériostatiques. L'acide para-aminosalicylique (PAS) agit en diminuant la multiplication bactérienne, en entrant en compétition avec son analogue de structure l'acide para-benzoïque qui est nécessaire à la synthèse des folates.

* Propriétés pharmacocinétiques ^[174]:

Son absorption orale est incomplète. La demi-vie d'élimination de l'ordre de 1 heure. Le PAS diffuse dans tout l'organisme mais avec un très faible passage dans la bile et dans le liquide céphalorachidien sauf en cas d'inflammation méningée. Il est principalement métabolisé au niveau hépatique en métabolites inactifs. Élimination majoritairement rénale.

* Effets indésirables ^[174]:

Les troubles de la digestion, des dermatites généralisées ou d'autres réactions d'hypersensibilité, comme un dérèglement de la fonction hépatique, comptent parmi les principaux effets indésirables.

6.1.2.4 Cyclosérine (ou térizidone)

* Mécanisme d'action ^[174] :

La cyclosérine est bactériostatique aux posologies habituelles et la térizidone est une association de deux molécules de cyclosérine.

* Propriétés pharmacocinétiques ^[174] :

Après administration orale, elle est rapidement absorbée par le tractus digestif. Elle a une bonne distribution tissulaire, y compris dans le liquide céphalorachidien. Excrétion principalement urinaire. Sa demi-vie est de 8 à 10 heures.

* Effets indésirables ^[174] :

Les effets principaux effets indésirables sont les suivants : vertiges, troubles de l'élocution, convulsions, céphalées, tremblements, insomnie, confusion mentale, dépression et troubles du comportement. Le risque le plus grave étant le suicide, il convient de surveiller attentivement l'état mental du sujet traité.

7.1.2.5 Ethionamide (ou protionamide)

* Mécanisme d'action ^[174] :

L'éthionamide et le protionamide sont des bactéricides de la classe des thioamides.

* Propriétés pharmacocinétiques ^[174] :

Ils sont en grande partie métabolisés par le foie en métabolites actifs et inactifs. Ils sont rapidement absorbés et distribués dans tous les organes avec des concentrations proches des taux sanguins. Ils sont retrouvés à des concentrations correctes dans le liquide céphalorachidien.

* Effets indésirables ^[174] :

On considère en général que le protionamide est moins désagréable et mieux toléré que l'éthionamide, mais les réactions indésirables sont pratiquement les mêmes dans les deux cas, à savoir principalement: épigastralgie, anorexie, nausées, goût métallique et éructations sulfureuses.

6.2 Traitement de la tuberculose latente

Lorsqu'une tuberculose latente est mise en évidence chez un patient, un traitement prophylactique peut être proposé ^[53]. Ce dernier est aussi conseillé chez toutes personnes à risque de développer une tuberculose. ^[54, 55]

Il n'existe pas de consensus sur le meilleur traitement à entreprendre. Cependant, les schémas proposés sont ^[53]:

- Schéma 1: isoniazide en monothérapie, 5 mg/kg par jour pendant 6-12 mois ;
- Schéma 2 : rifampicine 10 mg/kg/j et isoniazide 5 mg/kg/j pendant 3 mois ;
- Schéma 3 : rifampicine 10 mg/kg/j et pyrazinamide 20 mg/kg/j durant 2 mois ;
- Schéma 4 : rifampicine 10 mg/kg/j pendant 4 mois ;

6.3 Traitement de la tuberculose active selon l'OMS:

6.3.1. Codification du traitement ^[174] :

Il existe une codification normalisée pour les schémas thérapeutiques utilisés contre la tuberculose:

- chaque molécule est désignée par son sigle : R = rifampicine, I= isoniazide, Z = pyrazinamide, E= Ethambutol, S= streptomycine.
- le traitement comporte toujours deux phases distinguées par le signe «/ » ;
- le nombre qui précède la phase indique sa durée en mois ;
- les nombres en indice après les lettres donnent le nombre de doses du médicament à prendre chaque semaine ;
- l'absence d'un chiffre en indice signifie que le médicament en question doit être pris tous les jours ;
- les lettres entre parenthèse indiquent les associations des médicaments à doses fixes ;
- les médicaments de remplacement apparaissent sous la forme de lettre entre crochets ;

Exemple : (HR)ZE/6 (HE)

La phase initiale est 2 (HR)ZE. Sa durée est de 2 mois. Le traitement est quotidien et basé sur l'isoniazide (H) et la rifampicine (R) en association à doses fixes, auxquels s'ajoutent le pyrazinamide (Z) et l'éthambutol (E).

La phase d'entretien est 6 (HE). Sa durée est de 6 mois et elle comporte un traitement quotidien à l'isoniazide (H) et à l'éthambutol (E) en association à doses fixes.

6.3.2 Le schéma thérapeutique standard

Le traitement de référence actuel de la tuberculose maladie selon l'OMS, l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR), Center for Disease Control and prevention (CDC), appelé traitement standard ou « Short Course Chemotherapy» est le traitement quotidien en 2 phases comprenant durant la première phase de 2 mois, l'association de 4 antibiotiques : isoniazide (5 mg/kg/j), rifampicine (10 mg/kg), pyrazinamide (25mg/kg), éthambutol (15 mg/kg) puis durant la deuxième phase de 4 mois, l'association isoniazide et rifampicine (avec la même posologie prescrite en phase initiale). ^[56, 57, 172]. Des traitements avec cette polychimiothérapie de moins de 6 mois ne sont pas efficaces. ^[58, 59]

Les antibiotiques utilisés dans le traitement standard sont des antituberculeux dits essentiels ou de première ligne et peuvent être administrés quotidiennement ou en traitement trihebdomadaire.

Tableau VII: Posologie des antituberculeux essentiels recommandée par l’OMS

[172]

Médicaments antituberculeux essentiels (Abréviations)	Posologies recommandées			
	Quotidienne		3 fois/semaine	
	Dose (min – max) en mg/kg/j	Dose maximale en mg	Dose (min – max) en mg/kg/j	Dose maximale en mg
Isoniazide (H)	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampicine (R)	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pyrazinamide (Z)	25 (20- 30)	-	35 (30-40)	-
Ethambutol (E)	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-
Streptomycine ^a (S)	15 (12-18)	-	15 (12-18)	1000

^a: Les patients âgés de 60 ans ne peuvent pas être en mesure de tolérer plus de 500 à 750 mg/j, certains guides recommandent la réduction de la dose à 10 mg/kg/j chez les patients de ce groupe d’âge. Les patients pesant moins de 50 kg ne peuvent pas tolérer des doses supérieures à 500 – 750 mg/j.

Le premier objectif de la polychimiothérapie est l’action complémentaire des antibiotiques sur les différentes populations de bacilles qui permet d’obtenir une guérison en 6 mois et d’éviter la rechute à bacilles sensibles. ^[56]

Le deuxième objectif de la polychimiothérapie est d’empêcher la sélection de mutants résistants à l’origine de rechute à bacilles résistants. ^[56]

En effet, avant la mise au traitement, il y’a des lésions excavées (cavernes, 108 bacilles) d’un malade infecté par une souche normalement sensible, 102 bacilles résistants à l’isoniazide (1/106) et 10 bacilles résistants à la rifampicine (1 sur 107). L’association isoniazide – rifampicine permet d’éviter la sélection de mutants résistants à chacun d’entre eux, inéluctable en cas de monothérapie par l’un de ces deux antibiotiques. L’éthambutol, antibiotique bactériostatique, joue un rôle très

important en évitant la sélection de mutants résistants à la rifampicine en cas de tuberculose multibacillaire à souche d'emblée résistante à l'isoniazide (résistance primaire). Les patients à souches d'emblée résistante à l'isoniazide est la conséquence des échecs thérapeutiques par sélection de mutants résistants survenus lorsque le traitement de la tuberculose n'était pas bien codifié. Cependant l'éthambutol n'ajoute rien à l'association pyrazinamide, rifampicine, isoniazide, en cas de souches multisensibles. Le pyrazinamide est inutile pour le traitement de rares cas de tuberculose à *Mycobacterium bovis*, espèce naturellement résistante. ^[56]

➤ Le traitement est dit non - standard lorsqu'il subit une modification du fait ^[57] :

- d'un changement de doses des médicaments ;
- d'un changement de sa durée ;
- d'un changement de la nature des médicaments utilisés.

➤ Le traitement non – standard est justifié dans certains cas ^[57] :

- de récurrence ou de suspicion de résistance ;
- d'un terrain particulier ;
- du fait de la localisation particulière de tuberculose.

➤ Un traitement pourra devenir secondairement non standard du fait ^[57]:

- de l'apparition d'effets indésirables ;
- de survenue ou de découverte tardive de tuberculose ;

6.3.3 Intérêt des associations de médicaments à dose fixe

Les associations à doses fixes (ADF) en comprimés présentent plusieurs avantages sur les principes actifs isolés ^[57, 172] surtout en termes d'observance ^[172] :

- Permettent la réduction des erreurs de prescription car les posologies recommandées sont plus simples et il est plus facile de les ajuster en fonction du poids du patient ;
- Réduisent le nombre de comprimés à ingérer ce qui favorise l'observance du traitement par le patient ;
- Si les patients ne suivent pas le traitement, ils ne peuvent pas faire un choix entre les médicaments prescrits.

Cependant les ADF ont aussi des inconvénients :

- En cas d'erreur de prescription, le patient peut ingérer des doses excessives (risque de toxicité) où tous les médicaments peuvent se trouver à des concentrations non inhibitrices (risque d'apparition de résistance) ;
- Il a été constaté une biodisponibilité insuffisante de rifampicine dans certains ADF, notamment dans les associations de 3 ou 4 principes actifs ;
- Le recours à 4 principes actifs isolés est indispensable pour une minorité de patients chez qui, se manifestent des effets toxiques pour les médicaments aux composants spécifiques ;
- Les professionnels de santé peuvent être tentés de renoncer au traitement sous surveillance directe en croyant à tort que l'observance est alors automatiquement garantie.

Tableau VIII: Principes actifs isolés ^[176]		
Les antituberculeux essentiels	Forme pharmaceutique	Dosage
Isoniazide	Comprimés	100 mg à 300 mg
	Comprimés sécables	50 mg
Rifampicine	Formes solide pour voie orale	150 mg ; 300 mg
Pyrazinamide	Comprimés.	400 mg
	Comprimés dispersibles:	150 mg
	Comprimé sécables	150 mg
Ethambutol	Comprimés	100 mg à 400 mg
Streptomycine	Poudre pour préparations Injectables	1 g
Rifabutine	Capsule	150 mg

Tableau IX : Les associations à doses fixes ^[176]			
Médicament	Forme pharmaceutique	Dosage pour prise quotidienne	Dosage pour prise trihédomadaire
Ethambutol + isoniazide	Comprimés	400 mg + 150 mg	-
Isoniazide + rifampicine	Comprimés	75 mg + 150 mg	60 mg + 60 mg
		150 mg + 300 mg	150 mg + 150 mg
Ethambutol + isoniazide + rifampicine	Comprimés	275 mg + 75 mg + 150 mg	-
Isoniazide + pyrazinamide + rifampicine	Comprimés	75 mg + 400 mg + 150 mg	150 mg + 500 mg + 150 mg
Ethambutol + isoniazide + pyrazinamide + rifampicine	Comprimés	275 mg + 75 mg + 400 mg + 150 mg	-

6.3.4 Indications de la corticothérapie

La corticothérapie, si elle est jugée nécessaire, peut être proposée au cours du traitement de toutes les formes de la tuberculose. ^[58, 60]

La péricardite et la tuberculose méningée sont des indications systématiques de la corticothérapie. ^[58, 61, 172] Cependant, cette dernière est discutée dans le cas de pleurésie tuberculeuse lorsqu'il existe des signes constitutionnels majeurs bien que son intérêt n'a pas été démontré. ^[58]

6.3.5 Le traitement des nouveaux cas (catégorie I, III) ^[172]

- Catégorie I : Les patients à forte charge bacillaire (TBPM +, TBP0, avec lésions parenchymateuses étendues, les formes sévères de tuberculoses extrapulmonaires (à l'exception de la tuberculose des os, des articulations et méningée) infectés par le VIH, ont un risque élevé de sélectionner des bacilles résistants et donc le schéma proposé est : **2RHZE/4RH (en traitement quotidien) ou 2(HRZE)₃/4(HR)₃ (en traitement trihebdomadaire)**
- Catégorie III : Les patients à faible charge bacillaire (TBP non cavitaire à frottis négatif, les formes de tuberculoses extrapulmonaires sans caractère de gravité), non infectés par le VIH, ont un risque faible de sélectionner des bacilles résistants, mais du fait que le test du VIH n'est pas systématiquement appliqué chez les patients atteints de tuberculose et que la résistance primaire à l'isoniazide est fréquente dans de nombreux pays, le schéma **2RHZE/4RH (en traitement quotidien) ou 2(HRZE)₃ / 4(HR)₃ (en traitement trihebdomadaire)** est encore appliqué. Cependant l'éthambutol peut être omis chez ces derniers malades lorsqu'ils ont été révélés VIH négatif et sensibles aux médicaments essentiels de traitement de la tuberculose.

6.3.6 Le retraitement (catégorie II)^[172]

Les patients qui ont été traités comme des nouveaux cas pendant plus d'un mois et qui ont ensuite des frottis ou des cultures positifs du fait d'un échec thérapeutique, d'une rechute (catégorie II), ou d'un retour après abandon d'un traitement (catégorie II) nécessitent un retraitement. Lors du retraitement, le risque d'une résistance aux médicaments (pouvant être acquis en raison d'une précédente chimiothérapie inadaptée) est plus élevé.

Le schéma normalisé de retraitement fait appel à 5 médicaments pendant la phase initiale et à 3 médicaments dans la phase d'entretien. 3 de ces médicaments –RHE– sont administrés pendant toute la durée de traitement : **2HRZES/1HRZE/5HRE en traitement quotidien ou 2(HRZE)₃ / 1 HRZE₃ / 5 (HRE)₃ (en traitement trihebdomadaire).**

Ce schéma peut guérir les patients qui excrètent les bacilles encore sensibles aux médicaments et ceux qui excrètent des bacilles résistants à l'isoniazide et/ou à la streptomycine. Les cas de tuberculose multirésistante (TB-MR) sont ceux chez lesquels le retraitement risque d'échouer.

Lorsque les conditions de travail dans lesquels travaille le programme permettent de faire appel à des traitements de remplacement et qu'il y'a un risque élevé de TB-MR, il faut appliquer les schémas de la catégorie IV et non pas le schéma normalisé de retraitement pour traiter les échecs. Cependant dans les cas où les données de surveillance des TB-MR montrent une faible proportion des TB-MR, ou dans le cas de mauvaises performances du programme (absence de données représentatives sur la surveillance des TB-MR) et que les ressources sont insuffisantes pour élaborer les schémas de la catégorie IV, les échecs peuvent être traité avec le schéma normalisé de retraitement.

Tableau X : Schémas thérapeutiques recommandés pour chaque catégorie diagnostique ^[172]

Catégories diagnostiques	Cas concernés	Schémas thérapeutiques	
		Phase initiale	Phase d'entretien
I	Nouveaux cas à frottis positifs ; nouveaux cas de TBP à frottis négatif avec lésions parenchymateuses étendues ; Grave infection à VIH concomitante ou formes sévères de TB extrapulmonaire ^a	De préférence 2 HRZE	De préférence 4 (HR) 4 (HR) 3
		Optionnel 2 (HRZE) 3 Ou 2 HRZE ^b	Optionnel 4 (HR) 3 ou 6 HE ^c
II	Cas de TBP à frottis positif précédemment traités : – rechute – traitement après interruption	De préférence 2 HRZES /1 HRZE ^{vi}	De préférence 5 HRE ^{vi}
	Echec thérapeutique de la catégorie I ^c dans les conditions suivantes : – bonnes performances du programme ; – données représentatives de la surveillance des résistances montrant une forte proportion de TB-MR et/ou moyens de faire des épreuves de sensibilité individuelle ; – disponibilité de schémas thérapeutiques de la catégorie IV	Prescrire les schémas thérapeutiques de la catégorie IV.	
	Dans les conditions suivantes: – données représentatives de la surveillance des résistances montrant une faible proportion de TB-MR ou tests de sensibilité établissant la sensibilité du cas ou dans les conditions suivantes : – mauvaises performances du programme – absence de données représentatives de la surveillance des résistances, – ressources insuffisantes pour instaurer des traitements de la catégorie IV	De préférence 2 HRZES /1 HRZE ^d	De préférence 5 HRE ^d
		Optionnel 2 (HRZES) 3 /1 HRZE3	Optionnel 5 (HRE) 3

^a Les formes sévères de tuberculose obéissant au schéma : péricardique, péritonéale, pleurale (bilatérale ou étendue), de la colonne vertébrale, intestinale et urogénitale.

Les formes moins graves de tuberculose obéissant au schéma : tuberculose ganglionnaire, pleurale (unilatérale) la tuberculose cutanée. Cependant le schéma sera modifié pour la tuberculose osseuse (à l'exclusion de celle de la colonne vertébrale), la tuberculose méningée et la tuberculose articulaire (voir traitement des tuberculoses extrapulmonaires)

^b On ne recommande pas le traitement intermittent pour la phase initiale, si l'on prévoit de prescrire de l'isoniazide et de l'éthambutol pour la phase d'entretien.

^c On peut envisager ce schéma thérapeutique dans le cas où le schéma de préférence ne peut être administré suivant les recommandations.

Ce schéma s'associe néanmoins à un taux plus élevé d'échecs et de rechutes, par rapport au schéma 4HR pour la phase d'entretien, il sera progressivement éliminé. Le traitement intermittent n'est pas recommandé pour la phase initiale s'il est suivi de 6HE pour la phase d'entretien.

^d On préfère les traitements quotidiens. Toutefois, le traitement trihebdomadaire pendant la phase d'entretien ou pendant les deux phases est une option envisageable.

^e Les échecs thérapeutiques entraînent une augmentation du risque de TB-MR, en particulier si la rifampicine a été prescrite pour la phase d'entretien. Pour ces cas, on recommande de procéder à des épreuves de sensibilité si on en a la possibilité. Les cas d'échecs présentant une TB-MR connue ou suspectée doivent être traités avec un schéma thérapeutique de la catégorie IV.

^f On peut omettre l'éthambutol pendant la phase initiale pour les patients VIH-négatifs présentant une tuberculose pulmonaire limitée, non cavitaires, à frottis négatif, les patients présentant des formes de tuberculose extrapulmonaire sans caractères de gravité et les jeunes enfants présentant une tuberculose primaire.

^g On recommande de procéder à des épreuves de sensibilité pour les patients en contact avec des cas de TB-MR.

6.3.7 Le traitement de la tuberculose multirésistante et de la tuberculose chronique (catégorie IV) ^[172]

Les patients ayant une tuberculose multirésistante peuvent être traités soit par un traitement normalisé de TB – MR (élaboré par le directeur du plan de lutte national contre la tuberculose) soit par un traitement individualisé.

Les médicaments utilisés pour le traitement de la tuberculose multirésistante selon les nouvelles recommandations de l’OMS pour l’année 2010 sont regroupés en fonction de l'efficacité, l'expérience d'utilisation et la classe de médicaments dans le tableau XI.

Tous les antituberculeux de première ligne sont dans le groupe 1, sauf la streptomycine, qui est classée avec les autres agents injectables du groupe 2. Tous les médicaments dans les groupes 2-5 (sauf streptomycine) sont de deuxième ligne, ou de réserve.

Les caractéristiques des médicaments au sein de chaque groupe, y compris une résistance croisée, sont discutées plus en détail ci-dessous.

Tableau XI : Groupe des médicaments utilisés pour le traitement de la tuberculose multirésistante^[172]	
Groupes	Médicaments (abréviations)
Groupe 1 : Première ligne des formes orales	<ul style="list-style-type: none"> • pyrazinamide (Z) • éthambutol (E) • rifabutine (Rfb)
Groupe 2 : Formes injectables	<ul style="list-style-type: none"> • kanamycine (Km) • amikacine (Am) • capréomycine (Cm) • streptomycine (S)
Groupe 3 : Fluoroquinolones	<ul style="list-style-type: none"> • lévofloxacine (Lfx) • moxifloxacine (Mfx) • ofloxacine (Ofx)
Groupe 4 : Formes oraux à activité bactériostatiques	<ul style="list-style-type: none"> • acide para – amino salicylique (PAS) • cyclosérine (Cs) • térizidone (Trd) • éthionamide (Eto) • protionamide (Pto)
Groupe 5 : Médicaments n'ayant pas prouvés leur efficacité dans le traitement de la tuberculose	<ul style="list-style-type: none"> • clofazimine (Cfz) • linézolide (Lzd) • amoxicilline/acide clavulanique (Amx/Clv) • thioacétazone (Thz) • imipenème/cilastatine (Ipm/Cln) • Forte dose d'isoniazide (Forte-dose H)^a • clarithromycine (Clr)

^a: L'isoniazide à haute dose est défini comme 16-20 mg / kg / jour. Les experts recommandent l'isoniazide à haute dose en présence de résistance à faibles concentrations de l'isoniazide (> 1% de bacilles résistants à 0,2 µg / ml, mais sensibles à 1 µg / ml de l'isoniazide), tandis que l'isoniazide n'est pas recommandé pour la résistance à haute dose (> 1% de bacilles résistants à 1 µg / ml de l'isoniazide)

Groupe 1 :

C'est le groupe de médicaments les plus puissants et les mieux tolérés. S'il ya des preuves de laboratoire et que l'histoire clinique suggère qu'un médicament de ce groupe est efficace, il doit être utilisé. Si un médicament du groupe 1 a été utilisé dans un schéma précédent qui a échoué, son efficacité doit être mise en doute même si le résultat de sensibilité suggère une efficacité. Les rifamycines plus récents, tels que la rifabutine, ont des taux très élevés de résistance croisée à la rifampicine.

Groupe 2 :

Tous les patients devraient recevoir un agent injectable du groupe 2 si la sensibilité est documentée ou suspectée. Parmi les aminosides, la kanamycine ou l'amikacine est le premier choix d'un agent injectable, étant donné les taux élevés de résistance à la streptomycine dans la tuberculose pharmacorésistante. En outre ils causent moins d'otoxicité que la streptomycine, et ont été largement utilisés pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante. L'amikacine et la kanamycine sont considérées comme très similaires et ont une fréquence élevée de résistance croisée. Si un isolat est résistant à la streptomycine et la kanamycine, ou si les données de sensibilité montrent des taux élevés de résistance à l'amikacine et la kanamycine, la capréomycine (un polypeptide) doit être utilisé.

Groupe 3 :

Tous les patients doivent recevoir un médicament du groupe 3, si la souche de *M. tuberculosis* est sensible ou si l'agent est pensé pour avoir une efficacité.

Groupe 4 :

L'éthionamide (ou protionamide) est souvent ajouté à un traitement en raison de son faible coût. Si le coût n'est pas une contrainte, l'acide para - aminosalicylique (PAS) peut être ajouté en premier, étant donné que les formules à enrobage entérique sont relativement bien toléré et qu'il n'ya pas de résistance croisée à d'autres agents.

Lorsque deux agents sont nécessaires, la cyclosérine peut être ajoutée. D'autre part, la combinaison de l'éthionamide (ou protionamide) et PAS provoque souvent une forte incidence d'effets secondaires gastro-intestinaux et de l'hypothyroïdie, ces agents sont généralement utilisés ensemble que lorsque trois agents du groupe 4 sont nécessaires.

Térizidone peut être utilisé à la place de cyclosérine et est supposé être tout aussi efficace.

Groupe 5 :

Ce groupe de médicaments n'est pas recommandé par l'OMS pour une utilisation de routine dans le traitement de la tuberculose résistante car leur contribution à l'efficacité des schémas poly-chimiothérapeutiques n'est pas claire. Ils peuvent être utilisés dans les cas où il est impossible de concevoir des schémas adéquats avec les médicaments des groupes de 1 à 4, notamment chez les patients à tuberculose ultrarésistante. Elles devraient être utilisées en consultation avec un expert dans le traitement de la tuberculose pharmacorésistante. Les principes généraux de la conception de régimes de traitement de la TB - MR sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XII : Les principes généraux pour la conception de régimes de traitement de la tuberculose multirésistante ^{a [172]}

<p>1. Utiliser au moins 4 médicaments les plus certains pour être efficace</p>	<p>Plus les facteurs suivants sont présents, plus il est probable que le médicament sera efficace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La résistance à ces médicaments est connue à partir d'enquêtes ou elle est rare chez les patients similaires. • les résultats des tests montrent la sensibilité aux agents injectables et aux fluoroquinolones. • Le médicament n'est pas utilisé couramment dans la région. • Pour les décisions concernant un patient en particulier : <ul style="list-style-type: none"> - pas d'antécédents d'échec du traitement avec le médicament.
<p>2. Ne pas utiliser des médicaments pour lesquels il ya la possibilité de résistance croisée</p>	<p>De nombreux agents antituberculeux présentent une résistance croisée à la fois dans et entre les classes de médicaments. (voir précédemment)</p>
<p>3. Eliminer les médicaments qui ne sont pas sûrs</p>	<p>Qualité du médicament est inconnue :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour les décisions concernant un patient en particulier - connue ayant une allergie grave ou intolérance ingérable; risque élevé de graves effets indésirables des médicaments tels que l'insuffisance rénale, la surdité, l'hépatite, la dépression et / ou de la psychose)
<p>4. Inclure les médicaments des groupes de 1-5 dans un ordre hiérarchique fondé sur la puissance (voir le tableau et les caractéristiques précédents)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisez l'un des agents de première ligne par voie orale (groupe 1) qui sont susceptibles d'être efficaces. • Utilisez un aminoside efficace ou polypeptide par injection (groupe 2) ^b. • Utilisez une fluoroquinolone (groupe 3). • Utilisez le reste des médicaments du groupe 4 pour compléter un régime d'au moins quatre médicaments efficaces. • Pour les traitements avec moins de quatre médicaments efficaces, envisager l'ajout de deux médicaments du groupe 5. Le nombre total de médicaments dépendra du degré d'incertitude, et les schémas contiennent souvent de cinq à sept médicaments

^a Adapter au tableau précédent et aux caractéristiques.

^b Éviter la streptomycine en raison de taux élevés de résistance des souches tuberculeuses et la forte incidence de l'ototoxicité.

6.3.8 Le traitement des formes extrapulmonaires

La nécessité d'un traitement prolongé au-delà de 6 mois pour les tuberculoses extrapulmonaires est encore très répandue dans l'esprit et dans les pratiques, même si elle ne repose sur aucun argument : la diffusion des antituberculeux est excellente y compris dans l'os et dans les articulations ^[58], l'inoculum bacillaire est souvent plus faible que dans les formes pulmonaires, notamment cavitaires. ^[58, 57]

Donc, les différents traitements précédents restent les mêmes recommandés en cas de formes extrapulmonaires de tuberculose ^[172], ainsi la durée de traitement d'un nouveaux cas présentant une tuberculose extrapulmonaire est de 6 mois ^[58, 57, 172]. Cependant, selon l'OMS, certains experts recommandent des durées de 9 à 12 mois pour le traitement de la tuberculose méningée vue le risque grave d'invalidité et de mortalité et 9 mois de traitement pour la tuberculose des os et des articulations en raison de la difficulté d'évaluer l'efficacité du traitement. D'autre part, l'éthambutol devrait être remplacé par la streptomycine en cas de tuberculose méningée ^[172].

6.3.9 Le traitement de la tuberculose à VIH ^[172]

Le traitement d'un nouveau patient VIH positif est le même que chez un patient VIH négatif.

La thioacétazone est contre indiquée chez les patients VIH positif.

7. Surveillance du traitement

L'efficacité pourra être jugée cliniquement sur la régression des symptômes ayant conduit au diagnostic de la tuberculose, attendue dans les quatre premières semaines de traitement. ^[58]

Le tableau suivant propose la surveillance minimale du traitement d'une tuberculose pulmonaire. Chaque praticien est juge de la nécessité d'examens supplémentaires selon les incidents survenant au cours de traitement et selon le terrain. ^[58]

	Tableau XIII: Surveillance minimale du traitement de la tuberculose pulmonaire ^[58]						
	J0	J15	J30	M2	M4	M6	M12
Consultation	+	+	+	+	+	+	+
Transaminases	+	+	+	+ si anomalie			
Créatininémie	+						
Prélèvements bactériologiques	+	+		+ si expectoration		+ si expectoration	
Consultations ophtalmiques (si utilisation de l'éthambutol)		+	+				
Radiographie du thorax	+	+	+	+	+	+	+
Uricémie	+						

La majorité des antibiotiques étant excrétés par voie rénale, la fonction rénale (créatininémie) doit être contrôlée avant le début du traitement. Si elle est normale, elle n'a pas lieu d'être contrôlée à nouveau. ^[56]

L'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide étant métabolisés par le foie et pouvant entraîner un certain degré de cytolysse, la fonction hépatique (transaminases) doit être contrôlée avant le traitement et après deux, quatre, six et huit semaines de traitement. Une surveillance accrue des transaminases au cours de

la première semaine de traitement est recommandée en présence d'autres facteurs de risque hépatique. [56]

Le pyrazinamide et ses métabolites étant excrétés en compétition avec l'acide urique, l'uricémie doit être dosée avant traitement. [56]

L'éthambutol pouvant être toxique pour le nerf optique, la fonction visuelle (champ visuel et vision des couleurs) doit être contrôlée au cours du premier mois de traitement. Pour limiter les risques de contagion lors d'un examen ophtalmologique initial, on peut différer légèrement celui-ci jusqu'à ce que la contagiosité ait nettement diminué (soit après 1 à 2 semaines de traitement). [56]

Dans les cas où les résultats des examens paracliniques effectués avant la mise au traitement sont anormaux, la posologie des antibiotiques doit être rigoureusement adaptée à ces résultats de manière à éviter les risques de toxicité. [56]

Compte tenu de la perte de poids fréquente au moment du diagnostic d'une tuberculose, il est nécessaire d'adapter les posologies à la progression du poids sous traitement. [56]

*** Le dosage sérique des antituberculeux**

Le dosage sérique des antituberculeux n'est pas recommandé en routine. Il peut être utile en cas de suspicion de mauvaise observance, de malabsorption digestive ou d'interaction médicamenteuse. [66] Mais ils sont recommandés chez le sujet dialysé. [57, 62, 63]

Dans ce cas, il est au moins recommandé de réaliser un dosage sérique de la rifampicine et de l'isoniazide. [57, 62, 63]

Pour la rifampicine, le dosage est effectué dans le sérum ou le plasma (rapidement additionnés d'un antioxydant) par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Les concentrations maximales cibles varient de 4 à 24 µg/mL selon le germe, la voie d'administration et la dose, avec un rapport concentration

maximale/concentration minimale bactéricide (Cmax / CMB) souhaitable d'environ 24. Par ailleurs, les concentrations sériques doivent rester supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pendant environ 10 heures. [64]

Pour l'isoniazide, l'état stable est atteint dès les premières doses. Les prélèvements sanguins doivent être effectués juste avant une administration et 3 heures après (H3). La concentration résiduelle mesurée par chromatographie liquide à haute performance-ultraviolet (HPLC-UV) doit être nulle et la concentration à H3 doit être comprise entre 1 et 2 mg/L. [65]

La méthode de Vivien permet de déterminer la dose théorique quotidienne que le patient doit absorber afin de situer l'isoniazidémie dans la zone thérapeutique (1-2 mg/L). [66]

La formule de Vivien [66] :
$$\frac{\text{Dose d'isoniazide absorbée} * 2,1}{\text{Isoniazidémie} + 0,6}$$

8. La chimioprophylaxie

Outre les mesures initiales d'isolement, le moyen efficace essentiel pour diminuer la dissémination de la tuberculose est la chimioprophylaxie [16, 67] (les schémas recommandés ont été cités dans le chapitre du traitement de la tuberculose latente)

9. La Vaccination

La vaccination BCG, réalisée par voie intradermique, utilise une souche atténuée de *Mycobacterium bovis*. [16, 68, 69]

Les études publiées présentent des résultats d'efficacité divergents, avec une protection variant de 0 à 80%. [16, 69]

Au Maroc, la vaccination BCG est une obligation. ^[177] Dans certains pays occidentaux, elle n'est plus obligatoire mais fait l'objet de recommandations fortes pour les enfants à risque élevé de tuberculose. ^[70, 71, 72, 73, 74]

II. INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE

1. Epidémiologie

1.1 Dans le monde

À la fin de l'année 2005, 1,9 million de patients dans le monde recevaient un traitement de suppléance dont 68% en hémodialyse, 8% en dialyse péritonéale et 23% greffés. ^[75]

En 2004, les taux d'incidence et de prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCTT) traitée les plus élevés concernaient le Taïwan, le Japon et les États-Unis. L'augmentation de la prévalence de l'IRTT est liée, d'une part, à l'augmentation de l'incidence et, d'autre part, à une meilleure prise en charge de l'IRCT. ^[76]

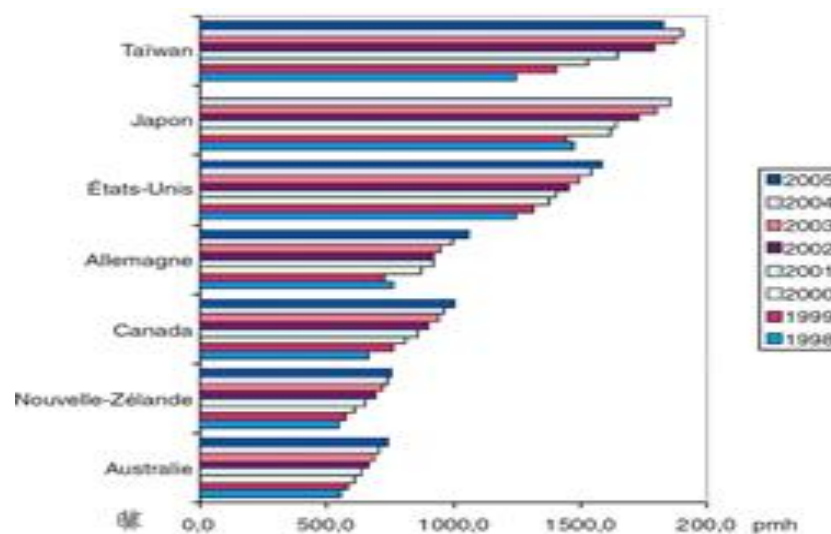


Figure 5: Evolution de la prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée de 1998 à 2005 par million d'habitants. Comparaison internationale ^[76]

D'une façon générale l'incidence de l'IRCT croît avec l'âge. Elle est près de 30 fois plus élevée dans la tranche de 45 à 65 ans que dans celle de 0 à 20 ans. L'incidence la plus forte se situe après 65 ans. ^[77]

L'IRCT est 5 fois plus fréquente chez le sujet noir que chez le sujet caucasien et une fois et demi plus fréquente chez l'homme que chez la femme. L'évolution des maladies rénales est plus grave chez l'homme que chez la femme. Cette différence pourrait être due à une influence des hormones mâles. ^[77]

En ce qui concerne les causes de l'IRCT, la nature de l'affection à l'origine reste souvent mal connue. Pourtant, le diabète est devenu la cause la plus fréquente d'IRCT au monde. ^[23, 186]. Aux états – unis, il concernait 43,8% des cas incidents en 2005. En Europe, 15 à 35% des cas incidents en 2005 ont pour cause primaire un diabète. ^[76]

1.2 Au Maroc

L'insuffisance rénale chronique terminale est désormais un problème majeur de santé publique. La prise en charge de cette morbidité a connu un développement important ces dernières années, d'abord du fait que c'est l'une des situations qui a connu un engagement politique de premier plan et une mobilisation des autorités sanitaires, de la société civile et du secteur privé en même temps. ^[178]

Toutefois, malgré cette mobilisation, l'accès aux soins n'est encore pas assuré à la totalité des insuffisants rénaux chroniques terminaux. On compte au Maroc, en 2009, près de 9 655 cas d'insuffisance rénale terminale dont 7655 pris en charge dans les deux secteurs privés et publics et 2 000 déclarés en attente de prise en charge (ou pris en charge de façon irrégulière). ^[1]

Alors qu'en 2004, 3 500 cas d'insuffisance rénale terminale étaient pris en charge dans les deux secteurs privé et public et 2 300 cas étaient déclarés en attente de prise en charge (ou pris en charge de façon irrégulière). ^[178]

On note alors au Maroc, une augmentation du nombre de cas d'IRCT mais une élévation du taux de prise en charge.

En ce qui concerne les causes de l'IRCT, sauf quelques études réalisées sur un nombre limité de patients, aucune donnée nationale n'a été publiée jusqu'à présent.

D'après une étude réalisée, entre 2005 et 2008, au niveau de la région Fès – Boulmane, il a été démontré que les néphropathies hypertensives et les néphropathies diabétiques étaient les principales étiologies de l'IRCT chez les hémodialysés. [78]

Une autre enquête, réalisée à l'hôpital du jour du service d'endocrinologie du CHU Ibn Rochd, a laissée apparaître que les néphropathies diabétiques étaient la 1ère cause d'IRCT chez 80% d'hémodialysés. [79]

2. Définition

L'insuffisance rénale chronique est définie par une diminution prolongée et définitive des fonctions rénales secondaires à des lésions anatomiques irréversibles du parenchyme rénal. A partir d'un certain degré de destruction néphronique, quelle en soit la cause, l'insuffisance rénale chronique a tendance à évoluer vers une insuffisance rénale terminale où le rein ne fait plus face au besoin de l'organisme. [80]

3. Diagnostic et circonstances de découverte d'insuffisance rénale chronique

3.1 Méthodes d'évaluation de la fonction rénale

Plusieurs paramètres permettent d'évaluer la fonction rénale : l'urémie [81], La créatininémie [82, 83], La cystatine C [84, 85], La clairance de la créatinine (soit par la formule de Cockcroft et Gault ou Modification of Diet in Renal Disease, ou la formule de Schwartz spécifique des enfants) [81] et les méthodes radio-isotopiques [86].

Cependant la Haute Autorité de Santé recommande l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) par la formule de Cockcroft et Gault. [179]

Formule de Cockcroft et Gault

- avec la créatininémie exprimée en mg/L :

Chez l'homme :

$$\text{DFG (mL/min)} = [(140 - \text{âge})] \times \text{poids} / 7,2 \times \text{créatininémie en mg/L},$$

Chez la femme :

$$\text{DFG (mL/min)} = [(140 - \text{âge})] \times \text{poids} / 7,2 \times \text{créatininémie en mg/L} \times 0,85$$

- avec la créatininémie exprimée en $\mu\text{mol/L}$:

$$\text{DFG (mL/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/L}] \times k$$

Avec k = 1,23 pour les hommes, 1,04 pour les femmes, poids en kg, âge en années

3.2 Marqueurs biologiques d'atteinte rénale

Il faut rechercher dans les urines une présence anormale de protéines (>300 mg/24h), de microalbumine (30-300 mg/24h), d'hématies (>10/mm³) et de leucocytes (>10/mm³).^[180]

3.3 Anomalies morphologiques

L'examen de référence pour la recherche d'anomalies morphologiques est l'échographie rénale, elle permet de déceler une asymétrie de taille, des contours bosselés, des reins de petites tailles, des reins polykystiques, une néphrocalcinose, une hydronéphrose ou la présence de calculs.^[180]

3.4 Classification de l'insuffisance rénale chronique

L'évolution de la réduction néphronique peut se classer, en fonction des conséquences pratiques qu'elle entraîne, en 5 stades^[87, 88, 181] :

Tableau XIV : Classification de l'insuffisance rénale chronique ^[87, 88, 181]		
Stades de l'insuffisance rénale chronique	DFG (ml/min/1, 73 m2)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique ^a avec débit de filtration glomérulaire (DFG) normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique ^a avec DFG légèrement diminuée.
3	Entre 30 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

^a : Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire persistant plus de 3 mois.

3.5 Circonstances de découverte

Lorsqu'une néphropathie est connue et suivie, le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique est établi après un dosage biologique, qui signe une évolution de la pathologie.

Si la néphropathie n'a jamais été identifiée, le diagnostic peut se faire lors d'un examen systématique ou devant l'apparition de signes cliniques (hypertension, protéinurie, hématurie, œdèmes). Souvent, l'insuffisance rénale est découverte à un stade très avancé, lorsque le patient présente des complications de la maladie (asthénie, nausées, vomissements, anémie, insuffisance cardiaque). ^[180]

4. Etiologies

Diverses causes peuvent conduire à une insuffisance rénale chronique terminale, en effet les lésions peuvent atteindre les différentes parties anatomiques du rein. ^[180]

4.1 Néphropathies glomérulaires ^[77, 89, 90]

Les néphropathies glomérulaires sont un groupe hétérogène de pathologies qui touchent le glomérule. On peut observer une prolifération cellulaire, une sclérose, des dépôts d'immunoglobulines ou de fragments du complément ainsi que des dépôts non immuns.

Les néphropathies glomérulaires sont soit primitives lorsqu' aucune cause n'est retrouvée, soit secondaire à une maladie systémique comme par exemple le diabète ou le lupus érythémateux disséminé. Des agents infectieux sont mis en cause dans les glomérulopathies (virus de l'hépatite B et C, VIH, streptocoques).

Toutes les néphropathies glomérulaires n'évoluent pas forcément vers une insuffisance rénale chronique.

La glomérulopathie qui cause le plus d'insuffisance rénale chronique est la glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'immunoglobulines A ou maladie de Berger.

4.2 Néphropathies vasculaires ^[77, 157]

Les néphropathies vasculaires affectent les petits et les gros vaisseaux des reins. Il y a trois causes principales qui évoluent vers l'IRCT: la sténose de l'artère rénale, la néphroangiosclérose, la néphropathie par embolies de cholestérol.

4.3. Néphropathie diabétique ^[91, 157]

La néphropathie diabétique est une conséquence du diabète de type I et de type II. On a une atteinte des glomérules. La néphropathie diabétique est d'évolution lente, elle débute par une hyperfiltration glomérulaire associée à une augmentation de la taille des reins. Les premiers signes cliniques (hypertension artérielle) n'apparaissent

qu'après dix ans d'évolution. L'hyperglycémie chronique provoque la formation de dérivés glyqués, qui associés à l'hyperfiltration et à l'augmentation de la pression dans les capillaires vont provoquer des modifications structurales.

4.4. Néphropathies tubulo-interstitielles

Elles se caractérisent par des lésions du tubule du néphron et de l'espace interstitiel, elles peuvent être dues à des infections bactériennes (pyélonéphrite, reflux vésico-urétral) ^[77, 91], à des intoxications médicamenteuses (ciclosporine, aminosides, antitumoraux, AINS, paracétamol), ou à des mécanismes immuno-allergiques (produits de contrastes iodés) ^[92, 93].

4.5. Polykystose rénale

La polykystose rénale est la néphropathie héréditaire la plus fréquente. ^[77] Elle existe sous la forme autosomique dominante et récessive. Les deux formes se caractérisent par le développement de kystes rénaux et peuvent aboutir à l'IRCT entre 40 et 60 ans. ^[181]

4.6 Autres pathologies et causes inconnues

On peut y classer les néphropathies toxiques, les myélomes, les pertes de rein d'origine traumatique ou chirurgicale, les causes restantes étant des néphropathies d'origine non déterminée ^[157] (tel que les mycotoxines contaminant les céréales élaborés par certains espèces de champignons ^[94, 95], ou l'exposition aux métaux lourds ^[77])

5. Manifestations cliniques et complications de l'insuffisance rénale chronique terminale

L'ensemble des manifestations cliniques et biologiques observées au stade avancé de l'insuffisance rénale est appelé syndrome urémique. Ces manifestations sont dues à l'accumulation de toxines, qui, à une concentration plasmatique élevée ont des effets délétères sur l'ensemble du métabolisme de l'organisme. ^[181]

5.1 Manifestations cardiovasculaires

Les manifestations cardio-vasculaires représentent la cause la plus fréquente de mortalité et de morbidité chez les patients dialysés. Elles sont nombreuses et nous ne parlerons ici que des plus fréquentes. ^[157]

5.1.1. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est une complication majeure de l'IRC, son incidence et sa sévérité augmentent avec le degré d'insuffisance rénale. ^[77]

5.1.2. Lésions artérielles : athérosclérose et artériosclérose ^[96]

Chez les patients insuffisants rénaux se développe une athérosclérose accélérée qui peut être responsable de l'angor, des infarctus du myocarde, des anévrismes aortiques, de l'artérite des membres inférieurs et supérieurs ou des accidents vasculaires cérébraux. L'artériosclérose favorise l'hypertension artérielle et l'hypertrophie ventriculaire gauche.

5.1.3 Cardiomyopathie urémique ^[181, 96]

La cardiomyopathie urémique se caractérise par l'apparition d'anomalies morphologiques telles que l'hypertrophie ventriculaire gauche. C'est une adaptation du ventricule face à la surcharge de volume (liée à la surcharge hydrosodée, à l'anémie et à la fistule artérioveineuse) et de pression (liée à l'hypertension artérielle et à l'artériosclérose).

Les conséquences de ce remodelage sont multiples : on observe des troubles de la conduction (arythmies) et l'altération des fonctions systoliques et diastoliques qui peuvent conduire à l'insuffisance cardiaque.

5.2 Manifestations hématologiques ^[77, 97]

Regroupent : L'anémie, l'hémolyse, la polyglobulie, l'hyperplaquettose, la surcharge en fer et les troubles de l'hémostase.

5.3 Troubles du métabolisme phosphocalcique ^[96, 98]

Les anomalies du métabolisme phosphocalcique sont responsables d'une atteinte appelée ostéodystrophie rénale. Cette pathologie est présente chez tous les insuffisants rénaux et tend à s'aggraver avec la dialyse, elle s'exprime sous trois formes :

- l'hyperparathyroïdie secondaire
- l'ostéomalacie
- l'os adynamique

5.4 Troubles hydroélectrolytiques

Représentées essentiellement par :

- L'acidose métabolique qui favorise le catabolisme protéique musculaire, contribuant ainsi à la malnutrition et à la diminution de la masse musculaire. ^[80, 99]
- L'hyperkaliémie dont les conséquences sont principalement cardiaques pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque. ^[80, 96]

5.5. Manifestations digestives

La plupart des patients à un stade avancé de l'insuffisance rénale présentent des troubles gastro-intestinaux de types nausées, vomissement et anorexie. L'hyperacidité gastrique est fréquente et les hémorragies digestives ne sont pas rares. ^[181]

De plus, un régime appauvri en fruits et légumes et la prise de chélateurs du phosphore favorisent la survenue d'une constipation chronique. [77, 100]

5.6. Manifestations neurologiques ^[87, 181]

Les patients urémiques présentent des troubles neurologiques centraux tels que des troubles de l'attention, de la mémoire et du sommeil. Le coma urémique est aujourd'hui devenu rare.

On voit aussi apparaître une neuropathie périphérique surtout dans les membres inférieurs qui se manifestent par des crampes nocturnes, des paresthésies, une sensation de jambes sans repos.

5.7 Perturbations du système immunitaire

Dès les premiers stades de l'insuffisance rénale apparaît une dysrégulation immunitaire, qui progresse avec l'insuffisance rénale et qui s'accroît lors de la mise en dialyse. ^[100, 96]

Cette dysrégulation immunitaire est la conséquence de deux phénomènes : l'immunoactivation et l'immunodéficience. ^[3, 96]

L'immunodéficience touche à la fois l'immunité humorale et l'immunité cellulaire : on observe une diminution de l'activité des lymphocytes T et B ainsi que les polynucléaires neutrophiles. Elle se caractérise par l'apparition fréquente d'infections bactériennes et virales, par la diminution de la réponse aux vaccins et par la fréquence anormalement élevée d'affections auto-immunes et de tumeurs. ^[3, 96]

L'immunoactivation se caractérise par une activation des polynucléaires neutrophiles qui produisent des radicaux oxygénés libres et par une activation des monocytes qui produisent des cytokines pro-inflammatoires. L'activation de ces cellules a pour conséquence un état inflammatoire chronique qui favorise l'apparition de complications telles que l'artériopathie amyloïde, l'athérosclérose et la malnutrition. [3,96]

La technique de l'hémodialyse augmente les effets de l'immunoactivation car les contacts répétés du sang avec le circuit de dialyse favorise l'activation du complément. [3]

5.7.1 Les manifestations cliniques de l'immunodéficience : l'infection

L'infection demeure une cause importante de morbidité et de mortalité chez les patients urémiques chroniques traités par hémodialyse ou par dialyse péritonéale de suppléance. [2]

Elle reste au second rang des causes de décès chez les patients dialysés, après les causes cardiovasculaires. [2]

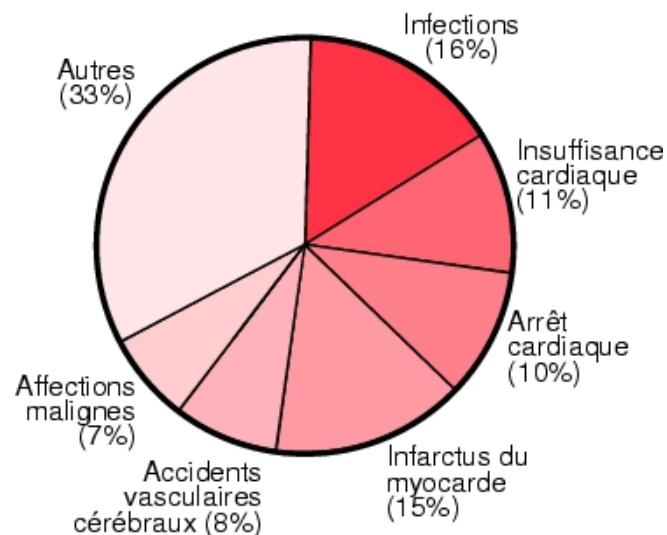


Figure 6 : Graphique de la place des infections entre les différentes complications chez les dialysés. [101]

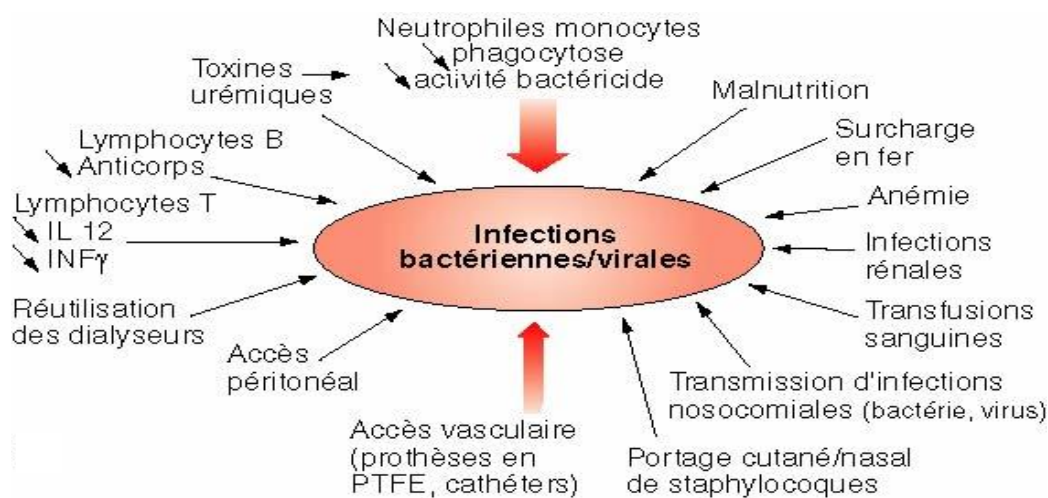


Figure 7 : Principaux causes des infections chez les dialysés ^[101]

L'immunodéficience est responsable de nombreuses complications infectieuses chez l'urémique dialysé.

5.7.1.1 Les infections bactériennes à germes communs ^[101]

Les germes à Gram positifs sont les agents pathogènes le plus fréquemment rencontrés chez les patients urémiques au cours des infections tant générales que locales. Le germe le plus souvent en cause est le staphylocoque doré.

La porte d'entrée la plus fréquente des bactériémies à staphylocoques est l'infection de l'accès vasculaire chez les hémodialysés, ou du cathéter péritonéal chez les patients traités par dialyse péritonéale. Les septicémies à staphylocoque peuvent entraîner de multiples localisations secondaires, notamment des infarctus pulmonaires septiques, des endocardites et des arthrites septiques.

Les infections à Gram négatif sont moins fréquemment en cause dans les périodes bactériémiques mais sont principalement responsables d'infections urinaires.

Ces dernières sont très fréquentes chez les patients oliguriques ou anuriques, et chez ceux atteints de polykystose rénale ou de pyélonéphrite chronique.

5.7.1.2 Les infections bactériennes à germes rares ^[101]

Les infections opportunistes sont rares chez les urémiques dialysés, car le degré d'immunodéficience secondaire à l'état urémique est beaucoup moins profond que celui observé chez les patients atteints de VIH ou chez les patients soumis à un traitement immunosuppresseur prolongé tels que les transplantés.

5.7.1.3 Les infections virales

Les infections virales sont fréquentes chez les patients dialysés notamment celles dues au virus de l'hépatite C, de l'hépatite B et du VIH. ^[102, 103]

Du fait de leur déficit immunitaire, les insuffisants rénaux chroniques contaminés par le virus de l'hépatite B restent le plus souvent porteurs chroniques du virus et leur réponse au vaccin, est souvent retardée ou faible. La production d'anticorps à taux protecteur est d'autant plus défectueuse que les patients sont plus âgés et l'urémie plus avancée ^[111, 112, 113, 190]. Ainsi, la meilleure stratégie consiste à entreprendre la vaccination contre l'hépatite B le plus précocement possible au cours de la période pré-dialytique ^[104, 105, 106].

L'infection par le virus de l'hépatite C demeure un problème persistant dans les unités de dialyse. Dans la mesure où il n'existe pas encore de vaccin contre ce virus, la prévention repose sur le dépistage systématique des dons du sang et d'organes, l'utilisation de l'érythropoïétine et le strict respect des règles d'hygiène universelles. ^[104, 105, 106, 107]

5.7.1.4 Les infections à mycobactéries

La tuberculose est un problème fréquent et important chez les urémiques dialysés, surtout dans les pays en voie de développement. ^[101]

La tuberculose chez les insuffisants rénaux chroniques dialysés est le plus souvent extrapulmonaire, ce qui retarde le diagnostic et le traitement. [5, 6, 7, 77]

Le diagnostic est d'autant plus difficile que les réactions cutanées à la tuberculine sont généralement négatives. [77, 108]

5.7.1.5 L'amylose

La plupart des dialysés présentent, après 8 à 20 ans de traitement, une amylose à β -2-microglobuline avec atteinte des synoviales et lésions osseuses. [77, 109]

5.8. Anomalies métaboliques [100, 181]

La glycémie postprandiale est souvent augmentée chez les urémiques en raison d'une résistance des récepteurs périphériques à l'insuline.

Des altérations du métabolisme lipidique sont aussi fréquemment observées, avec augmentation des triglycérides et diminution du cholestérol HDL (lipoprotéine à haute densité lipidique)

5.9. Manifestations cutanées [96]

Le prurit est une complication fréquente en dialyse, les causes sont multiples : xérodermie, dépôts tissulaires de cristaux de phosphate de calcium,

6. Le traitement de suppléance

Lorsqu'un patient arrive au stade de l'IRCT il dispose de trois méthodes de suppléance : la transplantation rénale, l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale. Chacune de ces trois méthodes représente une alternative dans le temps puisqu'aucune ne peut être considérée aujourd'hui comme définitive. [77]

6.1 La dialyse ^[182]

La dialyse est le procédé physique par lequel on élimine du sang du patient urémique les substances toxiques qui s'y accumulent à cause de l'insuffisance rénale et qui sont normalement éliminées par le rein.

Le concept fondamental sur lequel se base la dialyse est celui de mettre le sang du patient en contact avec une autre solution dont la composition est bien connue. Cette solution, séparée du sang par une membrane semi-perméable, est dépourvue des substances que l'on veut entièrement éliminer (urée, créatinine, acide urique, phosphore, ...). Elle contient d'autres substances (sodium, potassium, calcium, magnésium, ...) dont la concentration permet de rééquilibrer leur concentration dans le sang jusqu'aux niveaux voulus.

Il existe deux techniques de dialyse : la dialyse péritonéale et l'hémodialyse.

6.1.1 L'hémodialyse

L'hémodialyse (HD) utilise une circulation sanguine extracorporelle au travers d'une membrane artificielle (dialyseur), assurée par une machine (générateur d'hémodialyse)^[110]. Le transfert des solutés et de l'eau fait intervenir deux mécanismes fondamentaux: la diffusion (ou conduction) et la convection (ou ultrafiltration), auxquels s'ajoutent un transfert par osmose. Cette technique nécessite d'avoir un abord au sang. ^[182]

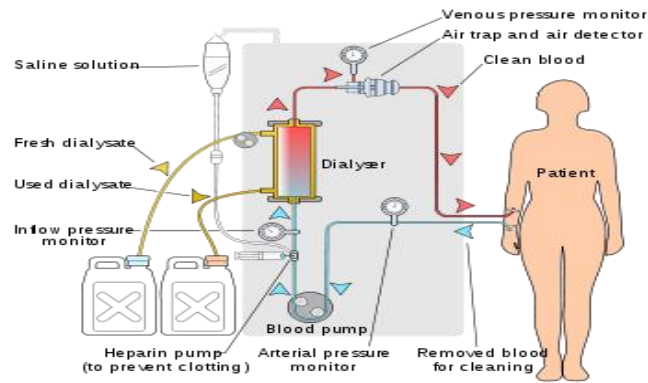


Figure 8 : Schéma de principe d'hémodialyse ^[183]

Les séances d'hémodialyse sont réalisées le plus souvent trois fois par semaine et durent alors quatre heures au minimum. Cette technique se fait dans des structures et lieux appropriés (centre de dialyse, unité d'autodialyse) et éventuellement à domicile.

[77, 110]

6.1.2 La dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale (DP) repose sur le même principe physique que l'hémodialyse, la différence essentielle se situe au niveau de la membrane d'épuration : l'épuration extra-rénale en dialyse péritonéale est assurée par une membrane naturelle située dans l'abdomen nommée membrane péritonéale. ^[182]

Un liquide, le dialysat est injecté dans la cavité abdominale grâce à un tuyau souple, le cathéter péritonéal, implanté chirurgicalement dans la cavité abdominale, est laissé à demeure. ^[110]

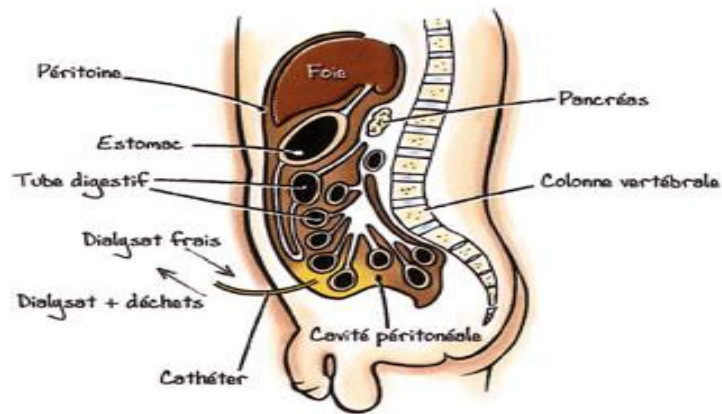


Figure 9 : Schéma de principe de la dialyse péritonéale (coupe abdominale) ^[184]

Deux principaux techniques de DP pourront être proposés en fonction des besoins et de la préférence du patient :

- dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) qui nécessite trois à quatre changements manuels quotidiens de poches de dialysat ^[110] mais permet une autonomie complète du patient et le maintien d'une activité professionnelle. ^[77]
- dialyse péritonéale automatisée (DPA) nécessitant une machine délivrant automatiquement le dialysat au cours de la nuit. ^[110, 111]

Ces techniques se font à domicile par le patient, qui peut être assistée par une infirmière si nécessaire. ^[110, 112]

Après quelques années d'utilisation, le péritoine peut perdre son efficacité, il sera alors nécessaire de changer de technique. ^[110]

Le temps consacré au traitement par hémodialyse ou dialyse péritonéale est comparable, mais réparti différemment : la DP est quotidienne, l'HD est intermittente.

^[110]

6.1.3 Les complications liées au traitement par dialyse

6.1.3.1 Les complications liées à l'hémodialyse

Malgré un traitement bien conduit, des complications peuvent survenir pendant la séance. Les incidents les plus fréquents sont la baisse de la tension artérielle, les crampes et les prurits. ^[113]

Vient aussi les complications liées à la fistule dont : le non – développement de la fistule, la sténose, la thrombose, les ischémies, les anévrismes, l'infection, et les hyper – débits. ^[77]

6.1.3.2 Les complications liées à la dialyse péritonéale

Deux types de complications sont distingués ^[114, 115, 116] :

- Des complications infectieuses, principalement : l'infection du péritoine, du cathéter ou du tunnel sous cutané.
- Des complications non-infectieuses surtout : mécaniques (exemple : défaut de drainage du cathéter), pariétales (hernies inguinales ou ombilicales.), pertes d'ultrafiltration, dénutrition et les anomalies lipidiques

6.2 La greffe rénale

La transplantation rénale est une intervention chirurgicale au cours de laquelle on implante dans l'organisme, au niveau de la fosse iliaque, un rein sain provenant d'un donneur vivant ou décédé. Si l'intervention est réussie, elle permet au malade de reprendre une vie moins contraignante que s'il était en traitement par dialyse. ^[117,157] Le problème majeur de la transplantation rénale est le rejet de greffon et les infections. ^[118]

6.3 Le choix des méthodes de suppléance au stade de l'insuffisance rénale chronique terminale

6.3.1 L'indication médicale

* L'hémodialyse ^[77, 120] :

C'est la méthode de suppléance la plus utilisée ^[119]. Il n'existe pas de contre - indication médicale absolue à l'hémodialyse périodique. En fonction des pathologies associées, le patient pourra être orienté vers une unité de traitement avec ou sans surveillance médicale permanente.

* La dialyse péritonéale ^[77, 120] :

C'est une méthode particulièrement indiquée dans l'attente d'une transplantation rénale. L'adulte jeune et actif dans la vie professionnelle, peut être totalement autonome dans son traitement, après avoir bénéficié d'une formation aux règles élémentaires de l'asepsie. Elle peut être également proposée aux sujets âgés avec l'aide d'une infirmière à domicile. Elle représente une alternative à l'hémodialyse au centre. Il existe des contre - indications relatives ou absolues à la dialyse péritonéale telque : la mauvaise qualité du péritoine, une paroi abdominale insuffisante....

Cependant les résultats de la DP et de l'HD sont aussi bons en termes de mortalité de morbidité. ^[121]

* La transplantation rénale ^[87, 120] :

Elle est réservée en priorité aux enfants et aux adultes jeunes qui souhaitent une réintégration rapide dans la vie professionnelle. Elle peut être étendue aux personnes âgées de moins de 70 ans lorsque leur état clinique (notamment cardio - vasculaire) le permet. L'espérance de vie est comparable aux autres méthodes, par contre, la qualité de vie est meilleure ce qui explique la demande importante de greffe rénale. La dialyse

reste donc une méthode alternative à la greffe rénale chez ceux qui développent un rejet chronique.

Les contre-indications à la transplantation rénale (cancer, infections aiguës ou chroniques, les doubles transplantations...) doivent être respectées afin de limiter le taux de morbidité et de mortalité.

6.3.2 Le choix du patient

Actuellement, pour des raisons économiques, les choix sont plus orientés. Le choix de la transplantation rénale demande l'adhésion du patient au risque encouru lorsque l'indication médicale est posée ^[77, 120]. La méthode de dialyse relève davantage de l'indication médicale que du choix personnel du patient. Néanmoins lorsque le choix porte entre la dialyse péritonéale continue ambulatoire et l'hémodialyse autonome à domicile ou dans une unité d'autodialyse, les raisons personnelles et socio-professionnelles du patient l'emportent pour que l'adhésion au traitement et la meilleure qualité de vie soient obtenues. ^[122]

7. L'usage des médicaments chez le dialysé

7.1 Les modifications pharmacocinétiques des médicaments chez le dialysé

La pharmacocinétique décrit ce que l'hôte fait avec le médicament et permet, par des calculs, de prévoir les doses et la fréquence d'administration du médicament qui réaliseront chez un patient donné, les concentrations les plus favorables dans son organisme ou de corriger ce régime de dose si le choix initial est incorrect. C'est donc un outil important pour le suivi thérapeutique. ^[123]

Le devenir du médicament dans l'organisme peut être profondément modifié par l'insuffisance rénale chronique à différentes étapes. Le risque principal est un défaut d'élimination rénale avec accumulation. Ce risque augmente au stade terminal de l'insuffisance rénale. ^[157]

7.1.1 La biodisponibilité^[77]

La biodisponibilité d'un médicament est la quantité relative du produit actif qui atteint la circulation sanguine et le site d'action.

Chez le patient urémique et dialysé, la biodisponibilité des médicaments peut être plus altérée qu'au stade de l'insuffisance rénale chronique précédant celui de la dialyse, dans la mesure où les dialysés consomment régulièrement des chélateurs du potassium et des phosphates qui diminuent le vidange gastrique. Aussi le diabétique et le sujet ayant une neuropathie autonome voient leur vidange gastrique se ralentir.

Les troubles digestifs de l'insuffisance rénale chronique, le retard d'adsorption intestinale lié à l'urémie elle-même rendent la biodisponibilité des médicaments abaissés.

7.1.2 Le volume de distribution

Le volume de distribution (Vd) d'une molécule représente le volume dans lequel se dissoudrait la quantité totale de cette molécule pour obtenir la concentration observée dans le plasma. Il reflète la fixation tissulaire d'un médicament.^[124]

Chez un dialysé, le volume de distribution sera peu ou pas modifié pour les médicaments qui ont une forte liaison protéique. Ils ne seront pas éliminés au cours de la séance de dialyse et leur concentration plasmatique ne changera pas. Il n'en est pas de même pour les médicaments à faible liaison protéique : la dialyse modifiera sans cesse la concentration plasmatique de la fraction active non liée, ce qui fera varier le volume de distribution.^[77]

7.1.3 La demi-vie d'élimination

La demi-vie d'élimination, qui est le temps nécessaire pour voir la concentration plasmatique d'un médicament s'abaisser de moitié, est proportionnelle au volume de distribution et est inversement proportionnelle à la clairance.^[124]

Elle est augmentée avec le degré d'insuffisance rénale lorsque l'élimination du médicament est essentiellement rénale, ce qui provoque une accumulation soit du principe actif et/ou des métabolites.

Ainsi, le mode d'administration d'un médicament chez un insuffisant rénal dialysé prendra donc en compte la valeur de la demie vie ainsi que l'élimination ou non du médicament au cours de la dialyse. ^[77]

7.2 Les règles d'adaptation de la posologie des médicaments chez le dialysé

Pour les médicaments ayant une élimination rénale prédominante, donc une demie - vie allongée, il existe des modes d'administration particulières chez le sujet IRCT afin d'éviter l'accumulation de métabolites actifs ou toxiques et donc de prévenir la toxicité du médicament. ^[125, 126]

Trois méthodes peuvent être appliquées ^[77] :

- Diminuer la dose unitaire et conserver l'intervalle d'administration : méthode de la dose.
- Augmenter l'intervalle d'administration en conservant la même dose unitaire : méthode de l'intervalle.
- Modifier à la fois l'intervalle d'administration et la dose unitaire : méthode mixte.

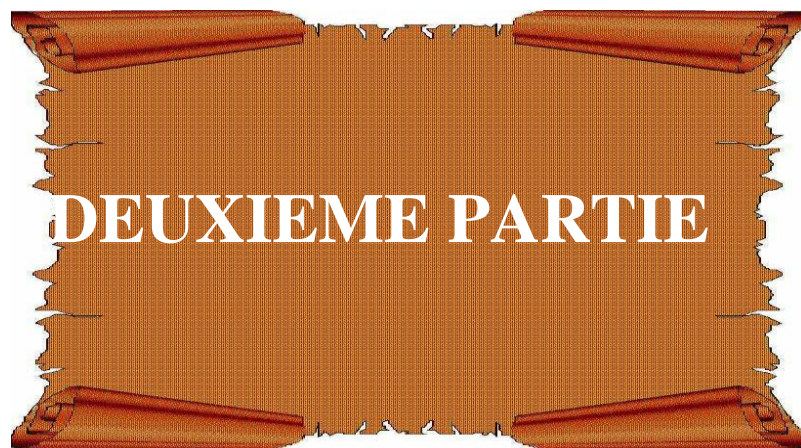
La méthode dite «de la dose » doit être appliquée lorsque l'efficacité du traitement nécessite de maintenir une concentration plasmatique en médicament au dessus d'un certain seuil tout au long du traitement. ^[77, 127]

La méthode dite « de l'intervalle » doit être utilisée lorsque l'efficacité du traitement est directement liée au pic plasmatique concentration maximale (Cmax) du médicament et que la diminution de la dose unitaire ne permet pas d'atteindre un C max suffisamment élevé. ^[77, 127]

Le choix de la troisième méthode dite « mixte » s'impose lorsque la méthode de la dose ne permet pas d'atteindre des concentrations efficaces ou lorsque la seconde méthode ne permet pas une couverture thérapeutique suffisante entre deux prises médicamenteuses. Les deux premières méthodes comportent toutefois des limites incontournables en pratique clinique et le praticien, ne dispose pas dans tous les cas d'une forme pharmaceutique permettant une diminution adéquate de la dose unitaire (méthode de la dose). De même, il est parfois difficile d'appliquer strictement la méthode d'intervalle pour des raisons d'observance. Dans ces cas il est nécessaire d'utiliser la méthode mixte et de diminuer légèrement la dose unitaire afin d'obtenir un intervalle d'administration applicable ou à l'inverse d'augmenter légèrement l'intervalle d'administration afin de pouvoir utiliser une dose unitaire correspondant à une forme pharmaceutique commercialisée. ^[77]

Quelques fois on effectue des suivis des concentrations sanguines afin de vérifier qu'on se situe dans l'intervalle thérapeutique. ^[157]

Un des éléments importants à prendre en compte chez le patient dialysé est le moment d'administration du médicament par rapport à la prochaine séance de dialyse. Il existe ainsi des variations selon le jour de dialyse, selon le délai entre la prise médicamenteuse et le début de la dialyse, selon la durée de la dialyse, et selon les propriétés intrinsèques à la membrane de dialyse telles sa surface et sa porosité. ^[10]



DEUXIEME PARTIE

I. MATERIELS ET METHODES

1. Type et lieu d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une durée de 11 ans (de 1999-2010) dans le service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation rénale du Chu Ibn Sina de Rabat.

2. Population d'étude

Sur une population d'étude de 59 dialysés (sous hémodialyse ou dialyse péritonéale) existant durant la période d'étude, ont été retenus tous les dialysés qui ont présentés au cours de cette période une tuberculose. Le diagnostic est posé par la mise en évidence du BK, par les données histopathologiques ou devant des éléments de forte présomption cliniques, radiologiques, biologiques et évolutifs.

Remarque : les patients développant une tuberculose ont été traités à l'hôpital Moulay Youssef de Rabat.

3. Recueil des données

A partir du dossier de suivi de chaque patient présentant une tuberculose, nous avons recueillis sur un questionnaire les signes cliniques, les résultats des examens paracliniques, le traitement institué, le suivi pharmacologique thérapeutique (dosage sérique des antituberculeux), ainsi que l'évolution. (cf. Annexes).

4. Saisie et analyse des données

- Les prescriptions ont été comparées par rapport aux recommandations de l'OMS de 2010, aux résumés des caractéristiques des produits du Vidal 2010 et par rapport aux recommandations du GPR de 2005.
- Toutes les données ont été traitées par le logiciel GraphPad Prism.

II. RESULTATS

1. Incidence de la tuberculose

7 cas de tuberculose ont été colligés parmi une population de 59 patients dialysés durant cette période, soit une incidence de 12%.

2. Répartition des patients en fonction du sexe

Une prédominance féminine (6 femme pour un homme) a été notée, soit un sexe ratio de 0,17.

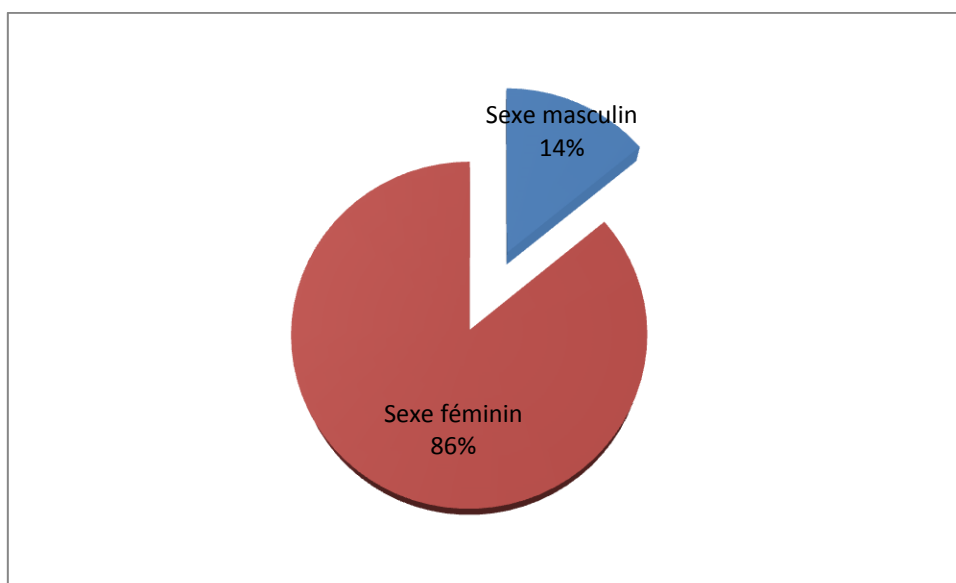


Figure 10 : Répartition des patients en fonction du sexe

3. Répartition des patients en fonction de l'âge

L'âge moyen est de 34ans avec des extrêmes de 27 et 87 ans

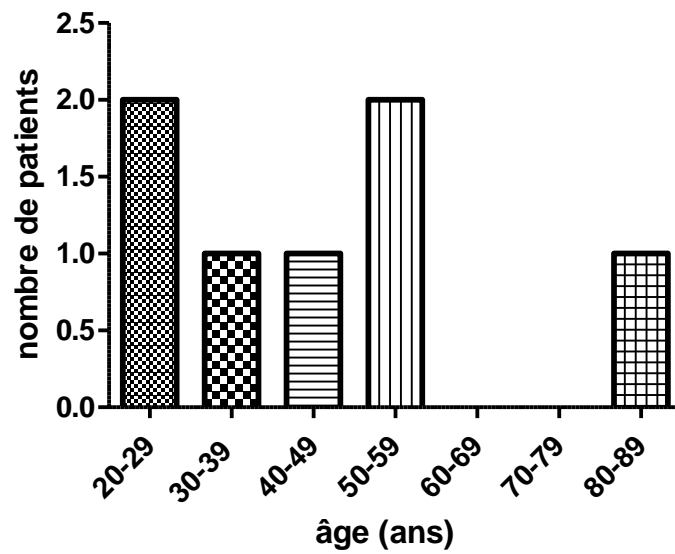


Figure 11 : Répartition des patients en fonction de l'âge

4. Répartition des patients selon la néphropathie causale

L'insuffisance rénale chronique était secondaire à une néphrite interstitielle chronique chez 2 patients, à une hyalinose segmentaire focale (HSF) chez un 1 patient, à une glomérulonéphrite membrano – proliférative (GNMP) chez 1 patient, alors que l'étiologie était indéterminée chez 3 patients.

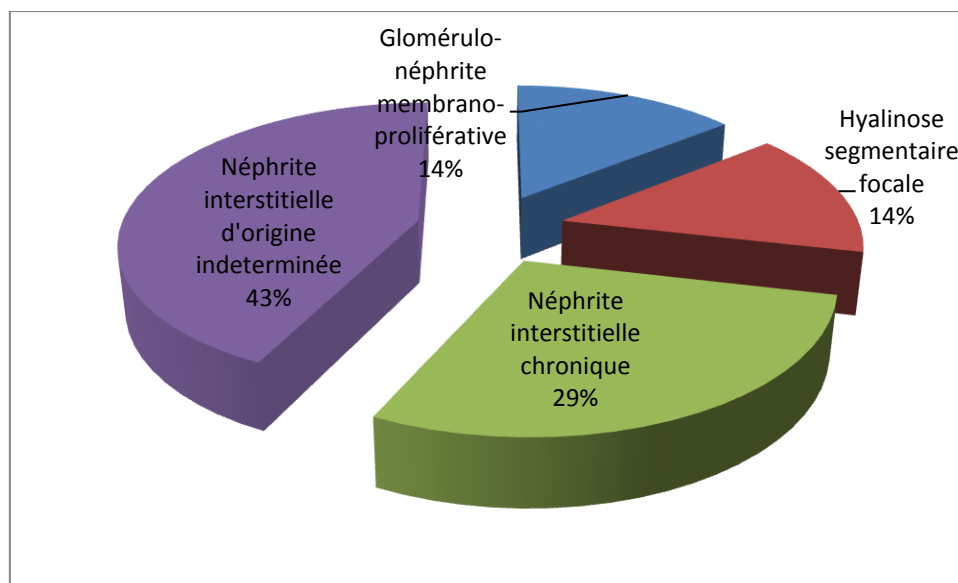


Figure 12 : Répartition des patients en fonction de la néphropathie causale

5. Répartition des patients en fonction de la méthode de dialyse utilisée

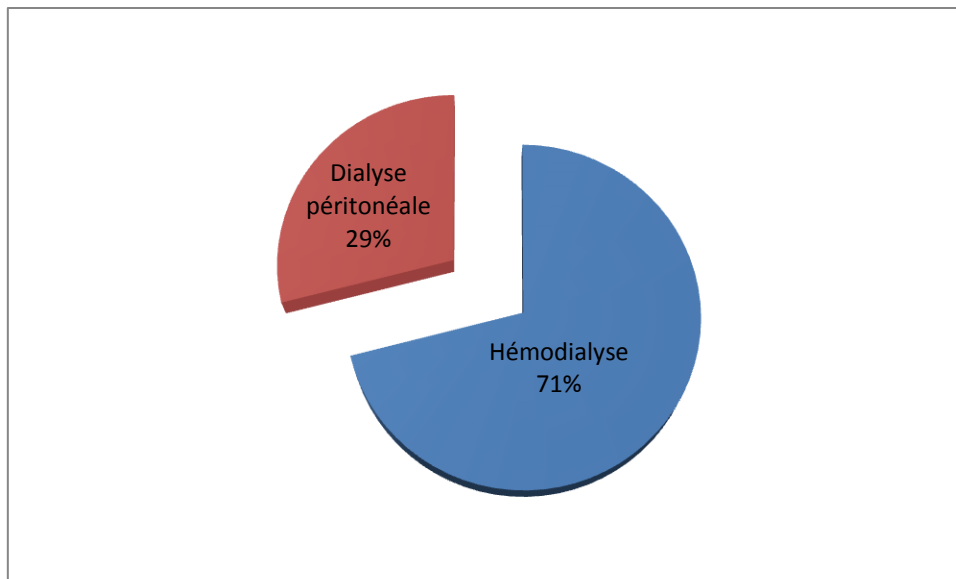


Figure 13 : Répartition des patients en fonction de la méthode de dialyse utilisée

6. Répartition des patients en fonction de l'adaptation de la dialyse

Les patients en HD réalisent 3 séances de dialyse/ semaine alors que ceux en DP réalisent 4 échanges/ jour. Tous les patients étaient bien épurés et aucun cas de dénutrition n'a été signalé.

7. Antécédents de la tuberculose avant la dialyse

Aucun cas d'antécédents de tuberculose avant la dialyse n'a été recensée.

8. Vaccination contre la tuberculose

Tous les patients avaient reçu le BCG avec présence de trace cutanée à l'exception d'une patiente.

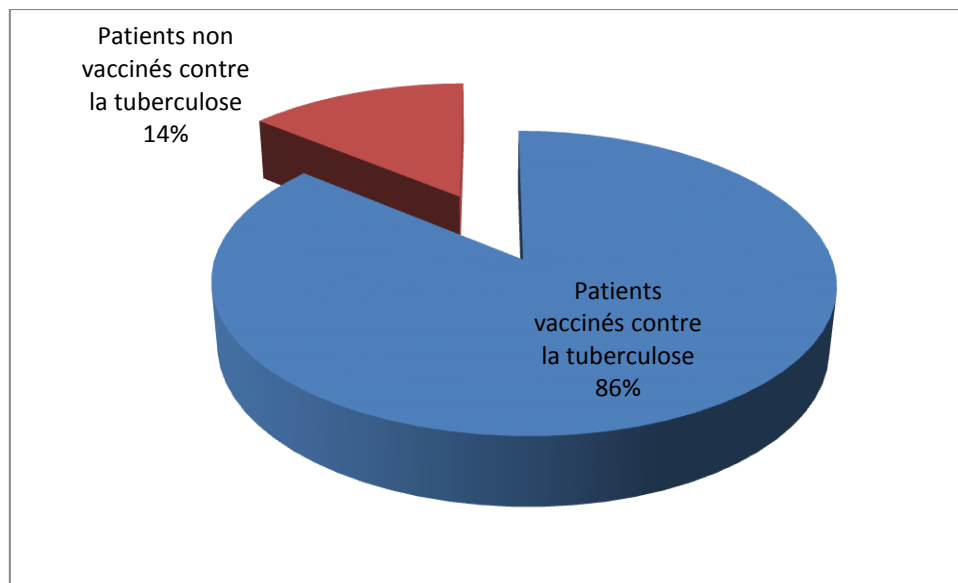


Figure 14 : Répartition des patients en fonction de la vaccination contre la tuberculose

9. Diagnostic de tuberculose

9.1 Diagnostic clinique

*Signes cliniques

Les signes d'appel les plus dominants sont constitués par la fièvre (86%), l'amaigrissement (86%) avec une perte pondérale moyenne lors du diagnostic présomptif de 4, 5Kg avec des extrêmes de 3 et 6 Kg, l'asthénie (86%) et l'anorexie (57%). Le graphique 1 résume la répartition de chaque signe clinique.

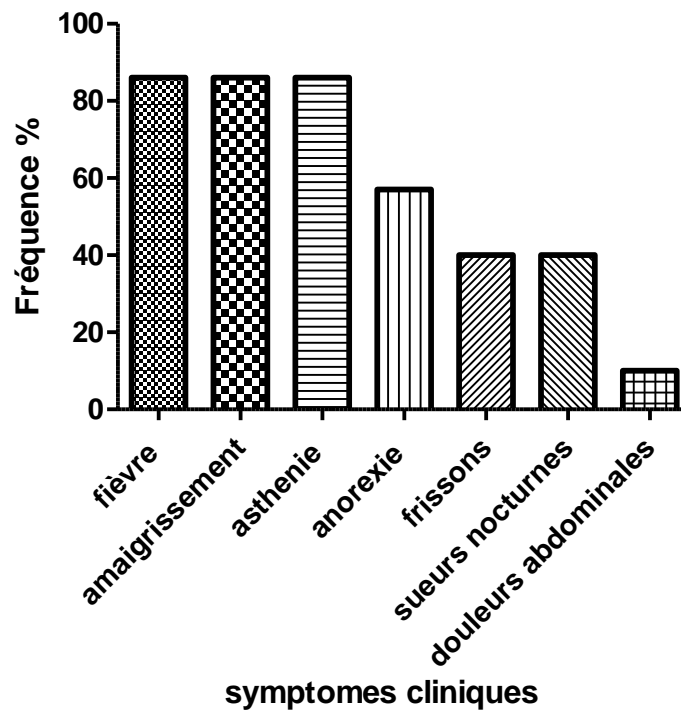


Figure 15 : Pourcentage d'apparition de chaque symptôme clinique

9.2 Les examens paracliniques

9.2.1 L'intradermoréaction à la tuberculine

L'IDR était positive chez un patient.

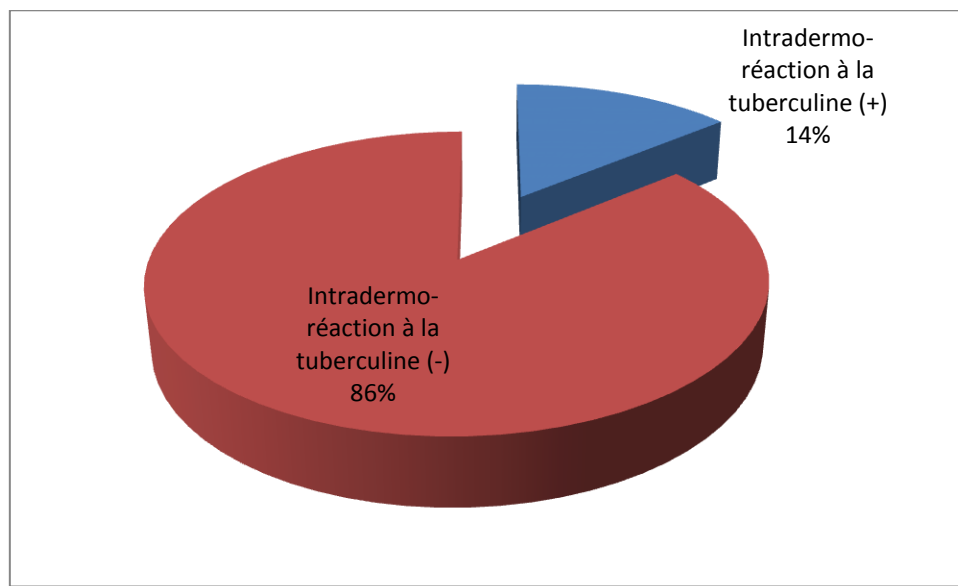


Figure 16 : Répartition des patients en fonction du résultat de l'intradermoréaction tuberculinique

9.2.2 Radiographie thoracique

La radiographie thoracique était sans anomalie chez tous les patients.

9.2.3 Biologie

9.2.3.1 Globules blancs

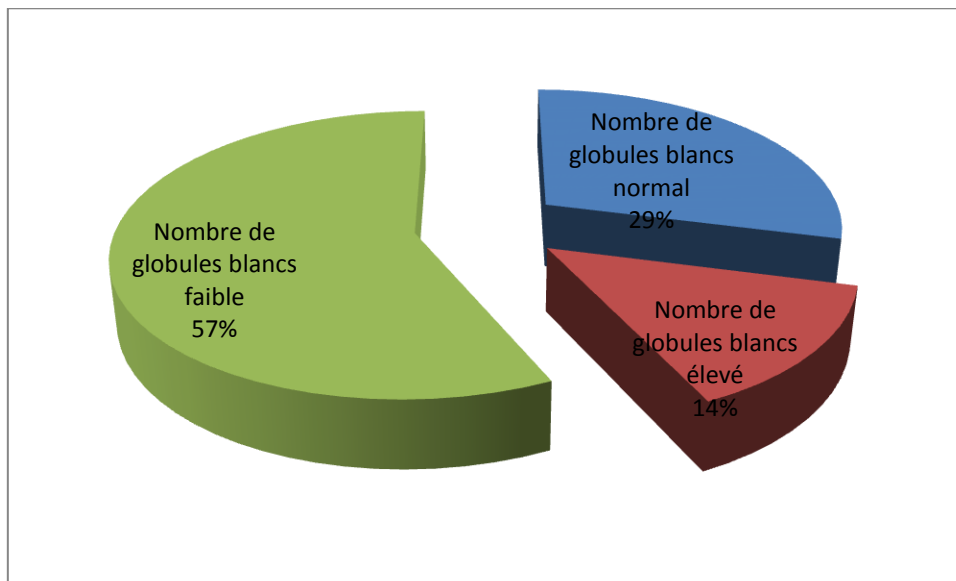


Figure 17: Répartition des patients en fonction du taux de globules blancs

9.2.3.2 Lymphocytes

Tous les patients avaient un nombre de lymphocytes faible.

9.2. 3.3 Protéine-C-réactive

Tous les patients avaient Une protéine-C-réactive (CRP) élevée.

9.2.4 Sérologie

9.2.4.1 VIH

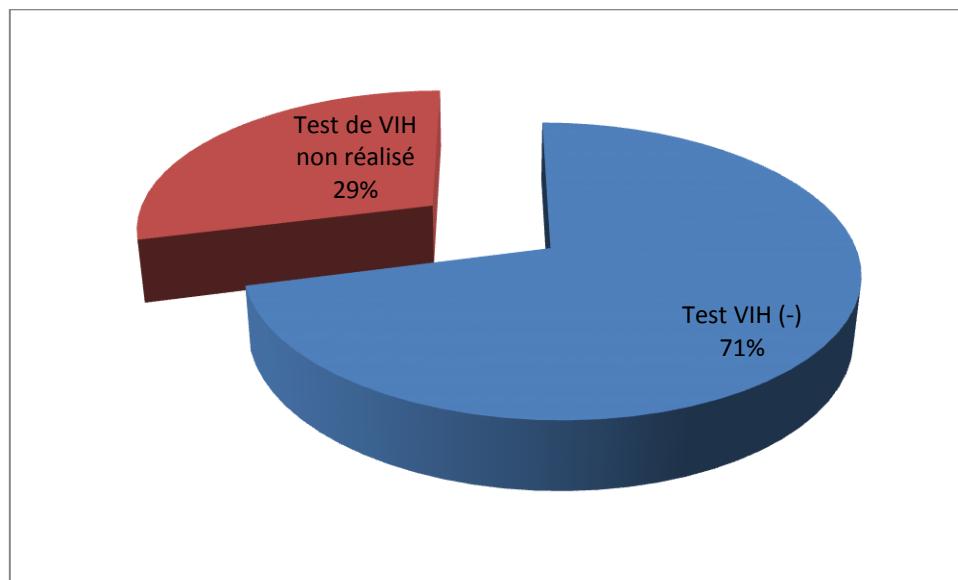


Figure 18 : Répartition des patients en fonction des résultats du test VIH

9.2.4.2 Hépatite B

Tous les patients avaient une hépatite B négative

9.2.4.3 Hépatite C

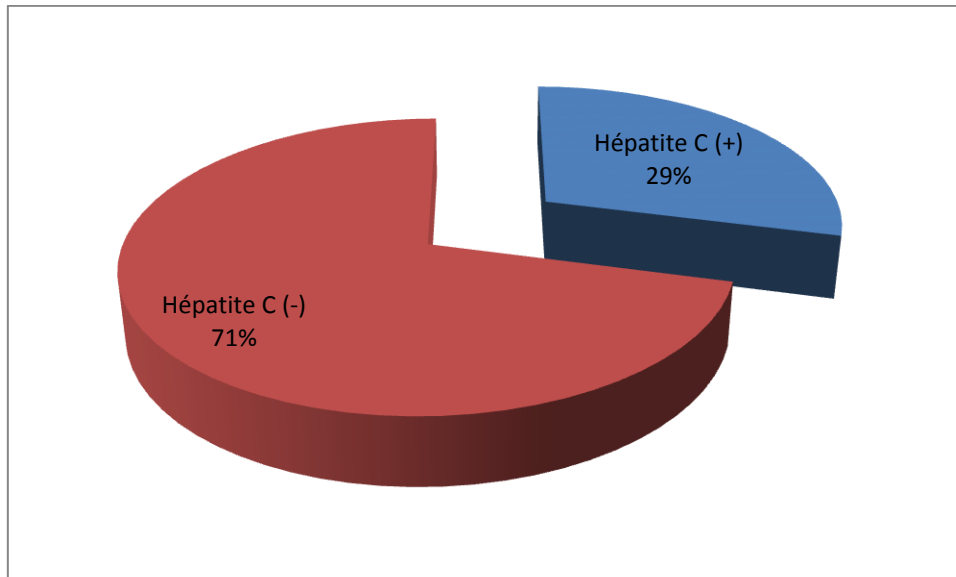


Figure 19: Répartition des patients en fonction du résultat du test de l'hépatite C

9.2.5 Histologie

L'examen histologique des biopsies a confirmé l'atteinte tuberculeuse chez 5 patients montrant un follicule épithélio-gigantocellulaire avec nécrose caséuse.

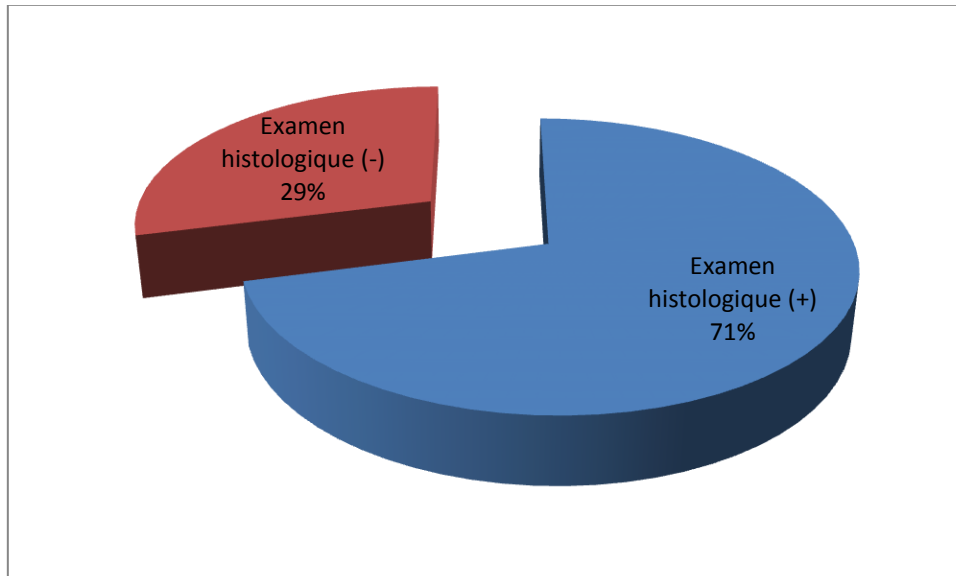


Figure 20 : Répartition des patients en fonction du résultat de l'examen histologique

9.2.6 Recherche des bacilles de Koch dans les liquides biologiques

La recherche des BK dans les liquides biologiques (crachats, liquide pleural et péritonéal) était positive dans 2 cas parmi les 4 patients prélevés.

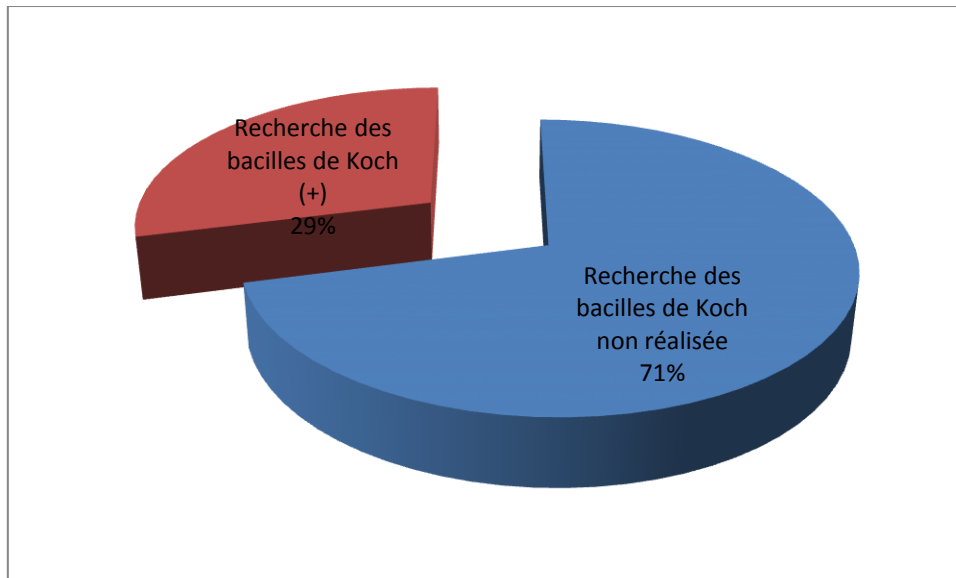


Figure 21 : Répartition des patients en fonction du résultat de la recherche du bacille de Koch

9.2.7 Polymerase Chain Reaction

La Polymerase Chain Reaction (PCR) n'a pas été réalisée pour les 2 patients dont la recherche des BK était positive.

10. Délai entre le début de la dialyse et l'apparition de tuberculose

L'intervalle entre le début de la dialyse et la découverte de la tuberculose est en moyenne 4 ans avec des extrêmes de 5 mois et de 14 ans.

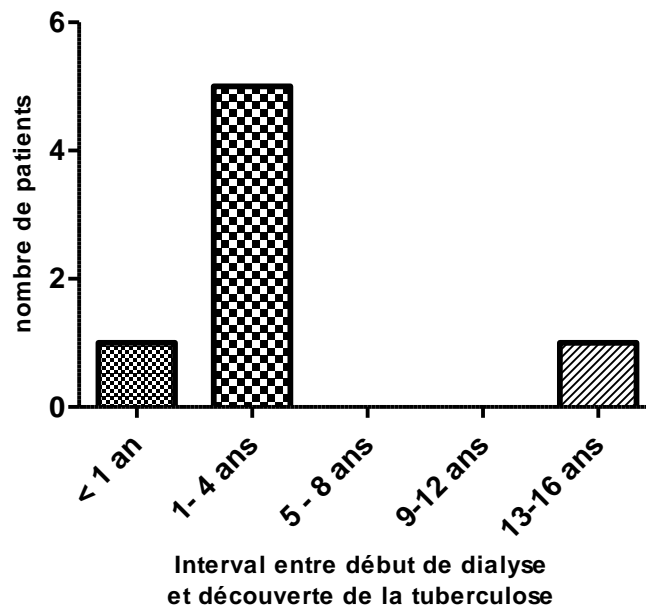


Figure 22 : Répartition des patients en fonction du délai entre le début de la dialyse et l'apparition de la tuberculose

11. Notion de contagé tuberculeux et de promiscuité

La tuberculose développée par les patients n'était pas liée à un contagé tuberculeux ou à la notion de promiscuité.

12. Localisation de la tuberculose

Toutes les tuberculoses étaient extrapulmonaires avec prédominance de la tuberculose ganglionnaire (50%). Seul 1 patient a eu 2 localisations différentes de la tuberculose. Le graphique 2 montre la répartition de chaque type de tuberculose extrapulmonaire chez la population étudiée.

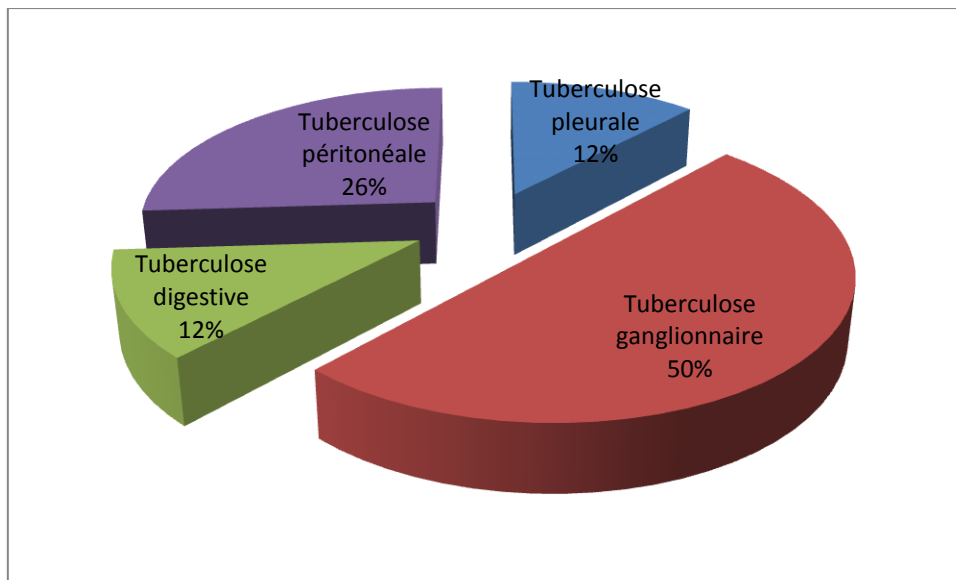


Figure 23 : Pourcentage de chaque type de tuberculose chez la population étudiée

12. Le traitement

12.1 L'antibiogramme

Le traitement a été instauré par les pneumologues sans la réalisation d'antibiogramme.

12.2 La durée du traitement

La durée de traitement la plus utilisée était celle de 9 mois.

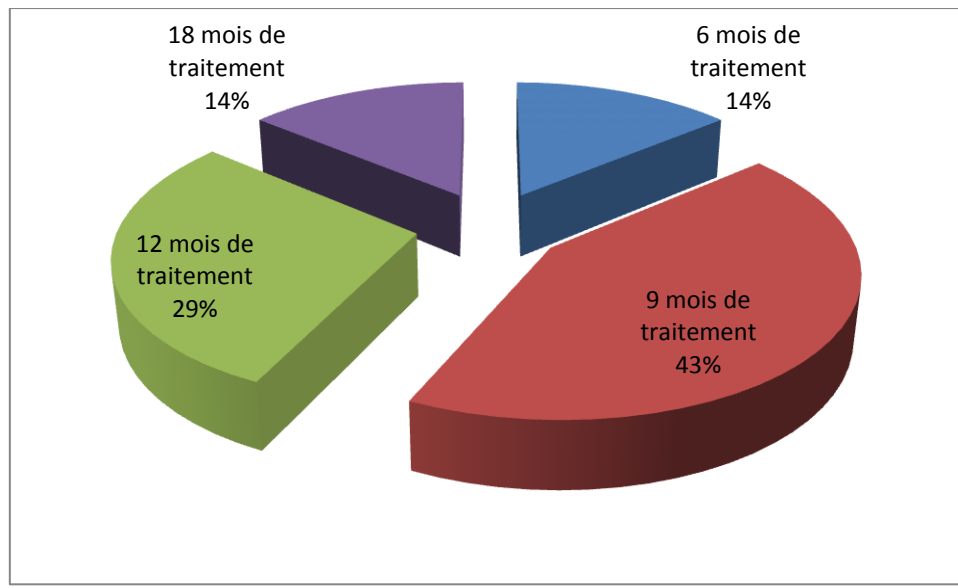


Figure 24: Répartition des patients en fonction de la durée du traitement

12.3 Les schémas thérapeutiques utilisés

Une grande diversité a été notée au niveau du protocole thérapeutique utilisé. Le protocole dominant était celui de 2 RHZ/ 7RH. Le graphique 25 montre la répartition des protocoles en fonction du nombre de patients.

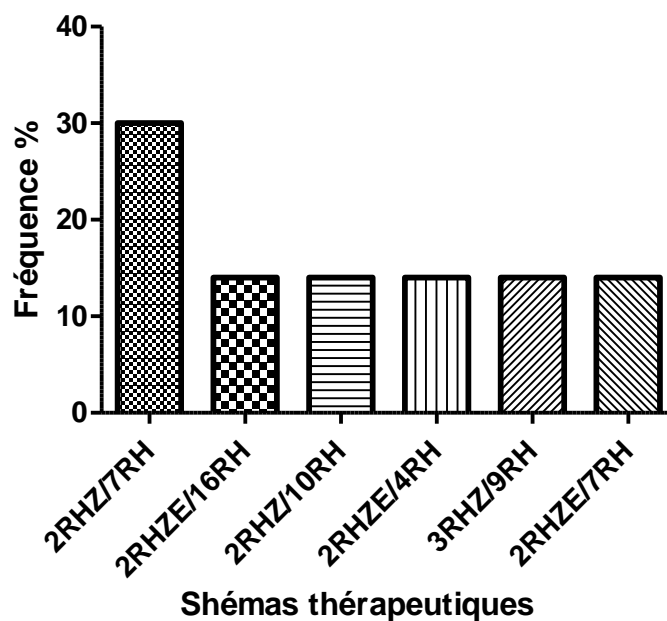


Figure 25 : Répartition des patients en fonction du protocole adapté par les pneumologues

12.4 Les posologies des antituberculeux prescrits avant toute réadaptation

* Les posologies de rifampicine prescrites :

4 patients avaient reçu 12 mg/kg/j de rifampicine, 2 ont reçu 10 mg/kg/j et un patient avait reçu 14, 5 mg/kg/j.

* Les posologies d'isoniazide prescrites :

4 patients ont reçu 6 mg/kg/j d'isoniazide, 1 patient a reçu 5 mg/kg/j, 1 patient a reçu 5, 5 mg/kg/j et 1 patient a reçu 7, 5 mg/kg/j.

* Les posologies de pyrazinamide prescrites :

3 patients ont reçu 30 mg/kg/j de pyrazinamide, 2 patients ont reçu 25 mg/kg/j, 1 patient a reçu 25. 5 mg/kg 3fois/semaine, et 1 patient a reçu 23 mg/kg/j.

* Les posologies d'éthambutol prescrites :

1 patient a reçu 20 mg/kg/j d'éthambutol, 1 autre patient a reçu 25.50 mg/kg 3 fois/semaine, et un dernier a reçu 24.5 mg/kg/j. Cependant les autres patients n'ont pas reçu l'éthambutol.

13. Evaluation du traitement

13.1 Les effets indésirables

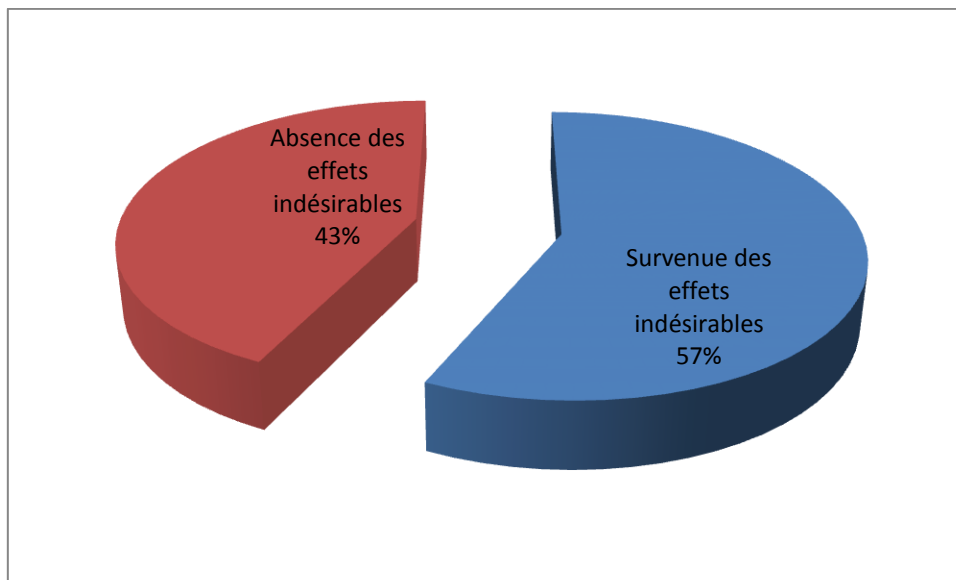


Figure 26 : Répartition des patients en fonction de la survenue des effets indésirables

Un patient a développé un effet indésirable sous forme de fourmillement des extrémités, névrites et cytolyse.

Un autre patient a développé des effets indésirables sous forme de céphalées et vomissements.

Un autre a développé des effets indésirables sous forme de céphalées, nausée, vomissements, éruptions cutanées, réactions d'hypersensibilité paradoxale avec adénite réactionnelle.

13.2 Le suivi pharmacologique thérapeutique (dosage sérique)

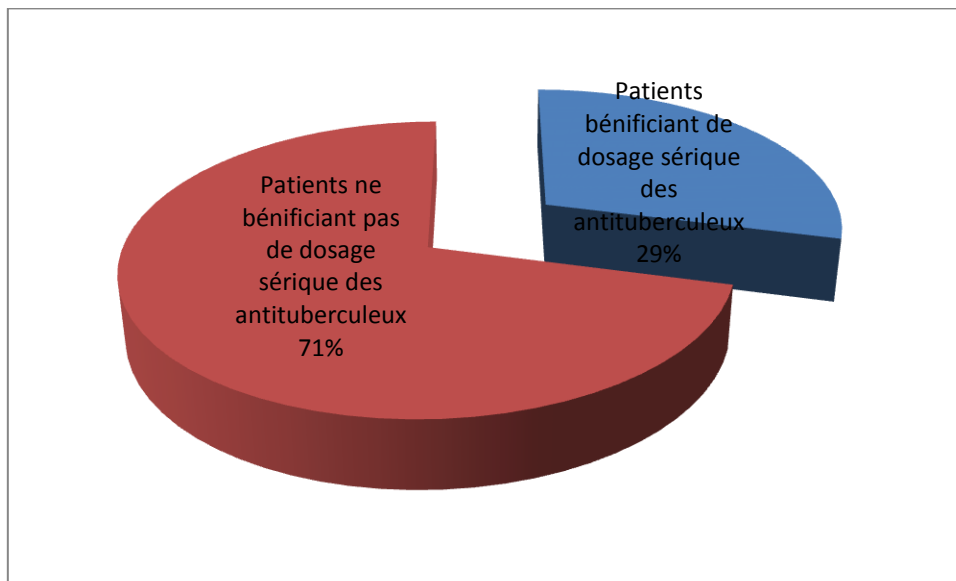


Figure 27 : Répartition des patients en fonction du dosage sérique des antituberculeux

La survenue d'effets indésirables chez un patient sous forme de fourmillement des extrémités, névrites et cytolyse a poussé les pneumologues à demander un dosage sérique de la rifampicine et de l'isoniazide. Il s'est avéré alors que l'isoniazide donné à la dose de 5 mg/kg/j était responsable de ces effets indésirables. Du fait que son dosage sérique a montré un taux élevé de 10 mg / l ($\perp = 1 - 2$ mg / l).

Chez un autre patient, le dosage sérique de l'isoniazide (donné à la dose de 5.5 mg/kg/j) a confirmé un taux élevé de cet antibiotique 2, 80 mg / l.

13.3 Les posologies des antituberculeux prescrits lors de la réadaptation

Toutes les prescriptions ont subis une réadaptation de posologie (diminution des doses) pour un ou plusieurs principes actifs. Trois de ces réadaptations étaient sans cause, deux ont été réalisées suite au taux plasmatique élevé d'isoniazide, une, suite à la survenue d'effets indésirables sous forme de vomissements avec céphalées. Une autre prescription a subi une diminution de la posologie de tous les antituberculeux suite à la survenue d'effets indésirables sous forme de nausées, vomissements, éruptions cutanées, réactions d'hypersensibilité paradoxale avec adénite réactionnelle.

* Les posologies de rifampicine adaptées:

Pour 3 patients, la posologie de la rifampicine a été modifiée à 9 mg/kg/j et pour 1 autre patient la posologie de la rifampicine a été modifiée à 11 mg/kg/j

* Les posologies de l'isoniazide adaptées:

Pour 2 patients, la posologie de l'isoniazide a été modifiée à 4 mg/kg/j, pour 2 autres patients la posologie a été modifiée à 3 mg/kg/j, pour 1 autre patient, la posologie a été modifiée à 4.5 mg/kg/j et pour 1 autre la posologie a été modifiée à 2.5 mg/kg/j.

* Les posologies du pyrazinamide adaptées:

Pour 1 patient, la posologie du pyrazinamide a été modifiée à 15mg/kg/j et pour 1 autre patient la posologie a été modifiée à 25 mg/kg 3fois/semaine.

* Les posologies de l'éthambutol adaptées:

Pour 1 patient, la posologie de l'éthambutol a été modifiée à 15mg/kg/j.

14. Evolution

Tous les patient ont étaient guéris, aucun mort par la tuberculose n'a été recensé.

15. Analyse des prescriptions des antituberculeux chez les dialysés

15.1 Comparaison par rapport aux recommandations de l'organisation mondiale de la santé:

➤ Avant la réadaptation :

En se référant aux recommandations de l'OMS ^[172], tous les patients avaient des prescriptions de posologies non – conformes aux recommandations de l'OMS avec au moins un principe actif à posologie non adaptée aux recommandations formulées pour le dialysé. ^[172]

* Pour la rifampicine :

L'OMS recommande une dose de rifampicine quotidienne moyenne de 10 mg/kg/j (dose minimale de 8 mg/kg/j, dose maximale de 12 mg/kg/j). La même dose est recommandée en traitement trihebdomadaire ^[172]. Un patient avait reçu une dose quotidienne supérieure à 12 mg/kg/j.

* Pour l'isoniazide :

L'OMS recommande une dose d'isoniazide quotidienne moyenne de 5 mg/kg/j (dose minimale de 4 mg/kg/j, dose maximale de 6 mg/kg/j) ^[172]. La dose moyenne recommandée en traitement trihebdomadaire est de 10 mg/kg (dose minimale 8 mg/kg, dose maximale 12 mg/kg). ^[172] Un patient a reçu une dose quotidienne supérieure à 6 mg/kg/j.

* Pour le pyrazinamide:

L'OMS recommande une dose de pyrazinamide moyenne de 25 mg/kg en traitement trihebdomadaire (dose minimale de 20 mg/kg et une dose maximale de 30 mg/kg). ^[172] Tous les patients ont reçus des posologies de pyrazinamide d'un sujet à fonction rénale normale.

* Pour l'éthambutol:

L'OMS recommande une dose moyenne d'éthambutol de 15 mg/kg en traitement trihebdomadaire (dose minimale de 12 mg/kg, dose maximale de 18 mg/kg).^[172] Pour les 3 patients qui ont reçu l'éthambutol, les posologies prescrites sont très élevées de ceux recommandées par l'OMS.

➤ Lors de la réadaptation

Toutes les prescriptions ont subis une réadaptation de posologie (diminution des doses) pour un ou plusieurs principes actifs. Trois de ces réadaptations étaient sans cause, deux ont été réalisées suite au taux plasmatique élevé d'isoniazide, une, suite à la survenue d'effets indésirables sous forme de vomissements avec céphalées. Une autre prescription a subi une diminution de la posologie de tous les antituberculeux suite à la survenue d'effets indésirables sous forme de nausées, vomissements, éruptions cutanées, réactions d'hypersensibilité paradoxale avec adénite réactionnelle. Pour ce dernier cas, en présence de lésion cutanée visible, les médicaments antituberculeux devraient être tous interrompus et réintroduits séparément après disparition des lésions.
[128, 129, 130].

Même lorsque les réadaptations ont été mises en place, une prescription était incorrecte (selon les recommandations de l'OMS) : la posologie quotidienne de l'éthambutol est de 15mg/kg/j (dose journalière élevée).^[172]

15.2 Comparaison par rapport aux résumés des caractéristiques des produits du Vidal

➤ Avant la réadaptation :

En se basant sur les recommandations du Vidal^[48], tous les patients avaient des prescriptions non conformes aux recommandations et avaient au moins un principe actif à posologie inadaptée.

* Pour la rifampicine :

Le Vidal recommande une posologie de rifampicine de 10 mg/kg/j. ^[48] Seul 2 patients ont reçu la dose recommandée par le Vidal alors que le reste des patients a reçu des doses journalières supérieures à 10 mg/kg/j.

* Pour l'isoniazide :

Le Vidal recommande chez le dialysé une posologie d'isoniazide entre 4 à 5 mg/kg/j ^[48]. Seul un patient a reçu la dose appropriée alors que le reste des patients a reçu une dose journalière supérieure à 5 mg/kg/j.

* Pour le pyrazinamide :

Le Vidal n'indique pas la dose nécessaire chez le dialysé mais signale qu'il faut des précautions particulières. ^[48]

* Pour l'éthambutol :

Le Vidal recommande chez le dialysé une posologie d'éthambutol de 5 mg/kg/j ^[48]. Les 2 patients qui ont été traité par l'éthambutol à dose journalière ont reçu des doses supérieures 5 mg/kg/j. Le Vidal ne précise pas la dose d'éthambutol à utiliser en traitement trihebdomadaire.

➤ Lors de la réadaptation:

Nous n'allons commenter que les doses des antituberculeux. Cependant tout ce qui a été dit sur la phase de réadaptation dans la comparaison avec les références de l'OMS ne sera pas redit.

On note qu'une patiente a reçu une dose d'éthambutol de 15 mg/kg/j supérieure aux recommandations du Vidal. ^[48]

Une autre a reçu une dose de rifampicine de 11 mg/kg/j qui est supérieure aux recommandations du Vidal. ^[48]

15.3 Comparaison par rapport aux recommandations du guide de prescription des antibactériens chez l'insuffisant rénal

➤ Avant la réadaptation :

En se basant sur les recommandations du GPR, tous les patients avaient des prescriptions non conformes aux recommandations et avaient au moins un principe actif à posologie inadaptée.

* Pour la rifampicine :

Le GPR recommande chez le dialysé une posologie de rifampicine de 10 mg/kg/j. ^[49] Seul 2 patients ont reçu la dose recommandée par le Vidal alors que le reste des patients a reçu des doses journalières supérieures à 10 mg/kg/j.

* Pour l'isoniazide :

Le GPR recommande chez le dialysé une posologie d'isoniazide entre 4 à 5 mg/kg/j ^[49]. Seul un patient a reçu la dose appropriée alors que le reste des patients a reçu une dose journalière supérieure à 5 mg/kg/j.

* Pour le pyrazinamide :

Le GPR recommande chez le dialysé une dose de 15 mg/kg/j ou de 30 mg/kg/48h mais ne précise pas la dose à utiliser en traitement trihebdomadaire ^[49]. Les doses de pyrazinamide en traitement quotidien sont tous supérieures aux recommandations du GPR. ^[49]

* Pour l'éthambutol :

Le GPR recommande chez le dialysé une posologie journalière d'éthambutol de 10 mg/kg/j mais ne précise pas la dose d'éthambutol à utiliser en traitement trihebdomadaire. ^[49]. Les 2 patients qui ont été traité par l'éthambutol à dose journalière ont reçu des supérieures 10 mg/kg/j.

➤ Lors de la réadaptation:

Nous n'allons commenter que les doses des antituberculeux. Cependant tout ce qui a été dit sur la phase de réadaptation dans la comparaison avec les références de l'OMS ne sera pas redit.

On note qu'une patiente a reçu une dose d'éthambutol de 15 mg/kg/j supérieure aux recommandations du GPR.

Une autre a reçu une dose de rifampicine de 11 mg/kg/j et qui est supérieure aux recommandations du GPR.

III. DISCUSSION

1. Incidence de la tuberculose chez les dialysés

La tuberculose chez les dialysés a une incidence variable. Plusieurs auteurs ont rapporté une incidence plus élevée par rapport à la population générale. Elle serait 7 fois plus élevée selon une étude taïwanaise ^[131], 140 fois plus élevée dans une étude tunisienne ^[132], 100 fois plus élevée que dans la population générale marocaine ^[133]. Cependant pour d'autres auteurs, l'incidence est faible comparativement à la population générale ^[134, 135]. Dans notre étude elle est 146 fois plus importante que dans la population générale marocaine où l'incidence annuelle de la tuberculose de 2007 est de 82.1 /100 000 habitants ^[14]. Ces différences pourraient s'expliquer par des variations locales de l'épidémiologie de la tuberculose dans la population générale.

2. Infections virales chez les dialysés

Les infections virales sont fréquentes chez les dialysés notamment celles dues au virus de l'hépatite C, de l'hépatite B et du VIH ^[3]. Malheureusement les études concernant la tuberculose chez les dialysés ne mentionnent pas la prévalence de ces infections chez cette catégorie de patients.

3. Critères diagnostiques de la tuberculose chez les dialysés

La survenue de la tuberculose est relativement précoce par rapport au début de la dialyse, elle est souvent diagnostiquée dans les premières années du traitement par dialyse ^[133, 135, 136, 137, 138], dans notre série elle survient en moyenne dans les quatre premières années. Cette phase est caractérisée par une baisse de l'immunité à médiation cellulaire liée à l'insuffisance rénale chronique favorisant une réactivation de foyers anciens ^[135].

La tuberculose du dialysé est caractérisée par son mode évolutif à bas bruit et la fréquence élevée des localisations extrapulmonaires ^[2, 132, 133, 134, 139]. L'association des

signes d'appel non spécifiques et les modifications biologiques liées au terrain, rend les examens complémentaires difficiles à interpréter. Les signes d'appel sont dominés par la fièvre prolongée, l'amaigrissement, l'asthénie et l'anorexie ce qui a été rapporté par notre étude et par plusieurs auteurs ^[2, 133, 135, 140, 141] et peuvent être confondus avec les contraintes de l'insuffisance rénale chronique. Ce manque de spécificité explique le retard de diagnostic, d'autant plus que les localisations extrapulmonaires sont importantes ^[6, 7, 133]. Elles sont observées dans 50 à 85% des cas ^[132, 133, 140, 142], dans notre série elles étaient tous extrapulmonaires. Elles peuvent concernés plusieurs sites en même temps ^[57], dans notre série un seul patient a eu 2 localisations différentes de tuberculose. La localisation ganglionnaire serait la plus fréquente ^[133, 135, 142, 143] (50% dans notre série). La difficulté à poser le diagnostic notée par les auteurs, s'expliquent en partie par le caractère torpide et non spécifique de la symptomatologie mais surtout de l'absence d'arguments de certitude. ^[133, 135]

Dans notre série l'IDR à la tuberculine était négative à 86%. La fréquence élevée de la négativité de l'IDR a été rapporté par plusieurs auteurs ^[133, 135, 144, 145]. Elle témoigne l'état d'allergie secondaire à la baisse de l'immunité à médiation cellulaire. Les auteurs s'accordent sur la faible valeur diagnostic de cet examen dans le contexte de la dialyse ^[135]. La radiographie du thorax est peu contributive du fait des localisations extrapulmonaires ^[135], c'est aussi le cas de notre série où tous les patients avaient une radiographie pulmonaire sans anomalie. La mise en évidence du BK est rare qu'il s'agisse de tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire ^[137, 146, 147].

La diminution de lymphocytes obtenue dans notre série n'est pas un signe diagnostic spécifique de la tuberculose du fait qu'il s'agit de l'un des signes du déficit immunitaire du dialysé (cf. Les complications infectieuses). ^[3]

Faute de moyen et du fait que l'utilisation des tests d'amplification génique pour le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire grave (dans notre série, il s'agit de tuberculose pleurale et péritonéale) même en cas d'examen microscopique positif reste

tentante et que le risque de faux négatif est élevé ^[62, 148], les patients dont l'examen microscopique des liquides biologiques était positif n'ont pas bénéficié d'un diagnostic par PCR.

L'augmentation de la CRP, la mise en évidence d'un follicule épithélio-gigantocellulaire avec nécrose caséuse dans un contexte clinique évocateur et une évolution favorable sous traitement est une preuve de diagnostic de la tuberculose chez les dialysés.

L'évolution sous traitement est souvent favorable, avec un taux de guérison entre 85% et 100% ^[133, 143,137], dans notre série elle était de 100%. Cependant la mortalité est élevée pour d'autres auteurs variant entre 30 et 75% ^[2, 136, 149, 150].

4. Les caractéristiques thérapeutiques de la tuberculose chez le dialysé

4.1 Les protocoles thérapeutiques utilisés

Faute de moyen, aucun des patients n'a bénéficié d'un antibiogramme et donc les pneumologues ne pourront pas détecter des résistances primaires ^[151, 152]. La durée du traitement qui a été utilisée pour les tuberculoses extrapulmonaires est souvent de 9 mois. Cependant les tuberculoses extrapulmonaires (à l'exception de la tuberculose méningée, de l'os et de la tuberculose articulaire) peuvent être traitées par les mêmes schémas thérapeutiques que la tuberculose pulmonaire ^[172]. Donc, du fait qu'il s'agit de nouveaux cas et qu'aucun des patients n'a présenté de tuberculose méningée, de l'os ou des articulations, la durée du traitement recommandée est celle de 6 mois. Seul un patient a été traité avec cette durée.

Certains auteurs expliquent le choix d'une durée de traitement de tuberculose élevée par le fait que les médecins prenaient toujours la tuberculose pour une maladie tenace et grave nécessitant une longue durée de traitement. ^[153]

4.2 Les prescriptions non-conformes chez les dialysés

De nombreuses enquêtes ont laissé apparaître qu'un grand nombre de prescriptions chez les dialysés étaient inadaptées tel que l'étude de Manley et all. réalisée en 2003^[10] où il a démontré qu'au moins un traitement reçu par un hémodialysé américain était inadapté chez 97, 7% de ces patients, l'étude de Riemer et all de 2005, chez qui, les prescriptions conformes aux recommandations du Vidal ne concernaient que 8% des patients^[9]. L'étude de MURIEL H., de 2010, chez qui les prescriptions conformes aux recommandations du Vidal, ne concernaient que 16% des patients.^[157]

Les médicaments concernés par ces études étaient ceux utilisés pour le traitement des complications de l'IRCT : les antianémiques, les régulateurs du métabolisme phosphocalcique, les antihypertenseurs, les statines, les salicylés, les hypokalémiants, bicarbonate de sodium, les antidiabétiques et les médicaments du système nerveux central^[9, 10, 157].

Notre étude critique portant aussi bien sur les prescriptions, les protocoles thérapeutiques, le suivi pharmacologique thérapeutique des antituberculeux jamais encore réalisé vient s'ajouter aux études déjà réalisées et affirmer que les prescriptions d'antituberculeux non-conformes sont souvent présentes chez le dialysé.

Ceci s'explique par le fait que les études pharmacocinétiques des médicaments chez les dialysés restent trop rares, car complexes. Il existe ainsi des variations selon le jour de dialyse, selon le délai entre la prise médicamenteuse et le début de la dialyse, selon la durée de la dialyse, et selon les propriétés intrinsèques à la membrane de dialyse, telles sa surface et sa porosité.^[9] Aussi dans le cas de notre étude, devant la large différence entre les différentes recommandations (Vidal, OMS, GPR, La Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose...), les néphrologues et pneumologues manquent de références et doivent se fonder sur leur

propre expérience pour établir leurs prescriptions, d'où un abord empirique pour la prise en charge du patient.

Cependant l'hémodialyse a l'avantage d'offrir un suivi régulier puisque les patients sont présents au centre 3 fois/ semaine, ce qui permet l'adaptation du traitement selon son efficacité et sa tolérance. ^[9]

D'autre part certaines réadaptations réalisées et non expliqués pouvaient être justifié par le fait que les médecins gardaient toujours en tête la notion de dose de charge et de dose d'entretien utilisée pour le traitement, chez le dialysé, des infections autres que la tuberculose.

4.3 Les effets indésirables

43% des patients ont développés des effets indésirables. Les antituberculeux sont connus pour la fréquence de leur effets indésirables dans la population générale ^[154]. Cependant, des études ont démontré que la toxicité du traitement antituberculeux est beaucoup plus marquée chez les patients en dialyse par rapport aux malades non encore dialysés ^[57].

L'isoniazide donné à la dose de 5 mg/kg/j a entraîné chez un patient des neuropathies périphériques sous forme de névrite, paresthésies, fourmillement et engourdissement des membres inférieurs et une cytolysse hépatique régressifs avec la réduction de la dose à 2.5 mg/kg/j. Son dosage sérique a montré un taux élevé de 10 mg / l ($\perp = 1 - 2$ mg / l selon le centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc). Ces manifestations seraient rattachées à un déficit partiel en pyridoxine (vitamine B6). L'isoniazide réduit d'une part la sécrétion de la pyridoxine en se fixant sur l'enzyme clé de synthèse et favorise d'autre part l'excrétion urinaire du pyridoxal, précurseur de la pyridoxine. Les neuropathies périphériques seraient plus fréquentes chez les acétyleurs lents, les sujets dénutris, diabétiques, infectés par le VIH, insuffisants rénaux et alcooliques ainsi que chez les femmes enceintes et allaitantes ^[154]. Ce qui confirme

l'importance de l'adaptation de la posologie de l'isoniazide et de son dosage sérique chez le dialysé. La supplémentation en vitamine B6 à forte dose est recommandée lors de la survenue de ce type de complications, chose qui n'a pas été réalisée chez ces patients. La vitaminothérapie préventive peut aussi être administrée à la dose de 50 à 100 mg/j deux fois / semaine chez les sujets à risque (cités dessus) ^[155, 157], ce qui n'a pas été réalisé chez les sujets étudiés.

Des études d'observation ont montré qu'une dose de 50 mg/j de vitamine B6 était insuffisante chez les insuffisants rénaux chroniques dialysés qui doivent bénéficier de 100 mg/j pour un bon effet préventif ^[156]. Aussi, chez un autre patient, le dosage sérique de l'isoniazide (donné à la dose de 5.5 mg/kg/j) a montré un taux sérique élevé d'isoniazide (2.80 mg/l) sans l'apparition d'effets indésirables ce qui a amené les pneumologues à réduire la dose à 4 mg/kg/j.

La société de Pneumologie et de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France, recommande une dose d'isoniazide de 3 à 4 mg/kg/j chez le dialysé ^[62]. La Société de Néphrologie et la Société Francophone de Dialyse dans la lettre d'ICAR de 2005 recommande, lorsque cela est possible, de réaliser un test d'acétylation avant de débiter le traitement par isoniazide. En fonction du statut acétylateur lent ou rapide du patient, la posologie d'isoniazide sera comprise entre 3 et 5 mg/kg/jour.

Le médecin traitant peut se référer à la méthode de Vivien qui permet de déterminer la dose théorique quotidienne que le patient doit absorber afin de situer l'isoniazidémie dans la zone thérapeutique (1-2 mg/L). ^[66]

4.4 Le suivi pharmacologique thérapeutique (Dosage sérique)

Seul 29% des patients ont bénéficié d'un dosage sérique des antituberculeux alors que les dosages sériques sont fortement recommandés chez ce terrain particulier (avis des experts) ^[57, 62, 128]. Le centre de pharmacovigilance de Rabat réalise uniquement le

dosage de la rifampicine et de l'isoniazide. Ces dosages sont payants ce qui rend le traitement de la tuberculose chez les dialysés non gratuits et ce qui pousse les pneumologues à ne pas recommander obligatoirement ces dosages aux dialysés atteints de tuberculose.

4.5 Les schémas thérapeutiques et doses d'antituberculeux pouvant être utilisés chez le dialysé pour le traitement de la tuberculose au Maroc tout en se référant aux recommandations de 2010 de l'organisation mondiale de la santé

Devant toutes les contraintes déjà citées nous avons proposés de rappeler les nouveaux protocoles et les doses recommandées pour le traitement de la tuberculose chez le dialysé afin d'essayer d'harmoniser le traitement de la tuberculose chez ces patients, de réduire le risque d'erreur de prescription et par conséquent le risque de pharmacorésistance.

4.5.1. Les posologies des antituberculeux essentiels recommandées chez le dialysé par l'organisation mondiale de la santé ^[172]

Tableau XV : Dose des principaux antituberculeux recommandés chez le dialysé par l'OMS de 2010 ^[172]			
Antituberculeux essentiels	Posologie moyenne recommandée (min, max) en mg/kg		Dialysance
	Quotidienne	3 fois / semaine	
Rifampicine (R)	10 (8 – 12)	10 (8 – 12)	Non
Pyrazinamide (Z)	-	25 (20 – 30)	Oui
Isoniazide (H)	5 (4 – 6)	10 (8 – 12)	Oui
Ethambutol (E)	-	15 (12 – 18)	Oui
Streptomycine	A éviter ⁱ		Oui

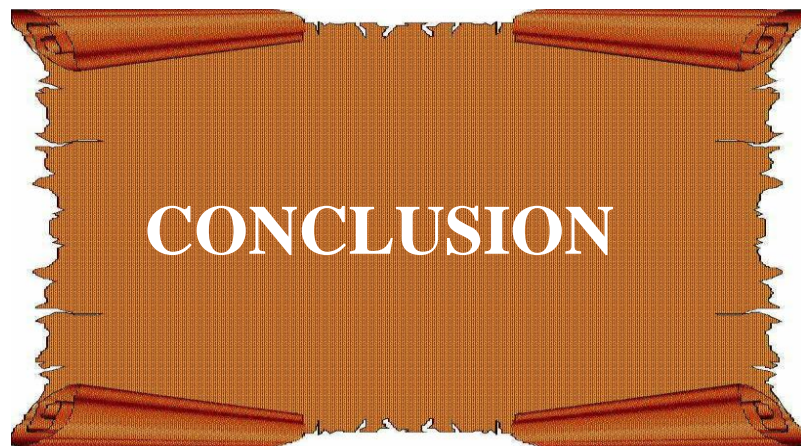
4.5.2 Les posologies de quelques antituberculeux de réserve recommandées chez le dialysé par le GPR ^[49]

Tableau XVI : Posologies de quelques antituberculeux de réserve chez les dialysés recommandées par le GPR ^[49]		
Principe actif (abréviation)	Posologie initiale	Posologie d'entretien
Amikacine	5 à 7.5 mg/kg	Ajuster en fonction des taux sériques
Lévofloxacine	125 mg toutes les 24 heures ou 250 mg toutes les 48 heures	
Ofloxacine	IV : 150 mg toutes les 24 heures Per os : 200 mg toutes les 24 h ou 400 mg toutes les 48 heures	
Linézolide	600 mg toutes les 12 heures	
Amoxicilline/Acide clavulanique	IV : 500 mg à 3 g/j Per os : 500 à 750 mg toutes les 48 heures	
Imipenème/Cilastine	IV : 250 à 500 mg toutes les 12 heures ou 1 g toutes les 24 heures.	
Clarithromycine	750 mg à 1 g toutes les 24 heures	

4.5.3 Les schémas thérapeutiques pouvant être utilisés chez le dialysé pour le traitement de la tuberculose au Maroc tout en se référant à l'OMS 2010

Tableaux XVII : Les schémas thérapeutiques pouvant être utilisés chez le dialysé pour le traitement de la tuberculose au Maroc tout en se référant à l'OMS 2010 ^[172]			
Catégories diagnostique	Cas concernés	Schémas thérapeutiques	
I	Nouveaux cas à frottis positifs ; nouveaux cas de TBP à frottis négatif avec lésions parenchymateuses étendues ; Grave infection à VIH concomitante ou formes sévères de TB extrapulmonaire	<i>Phase initiale</i>	<i>Phase d'entretien</i>
		2 HRZE	4 (HR) 4 (HR) 3
II	Cas de TBP à frottis positif précédemment traités : – rechute – traitement après interruption	2 HRZES /1 HRZE	5 HRE
	Echec thérapeutique de la catégorie I ^e dans les conditions suivantes : – bonnes performances du programme ; – données représentatives de la surveillance des résistances montrant une forte proportion de TB-MR et/ou moyens de faire des épreuves de sensibilité individuelle ; – disponibilité de schémas thérapeutiques de la catégorie IV	Prescrire les schémas thérapeutiques de la catégorie IV.	
	Dans les conditions suivantes: – données représentatives de la surveillance des résistances montrant une faible proportion de TB-MR ou tests de sensibilité établissant la sensibilité du cas ou dans les conditions suivantes : – mauvaises performances du programme – absence de données représentatives de la surveillance des résistances, – ressources insuffisantes pour instaurer des traitements de la catégorie IV	2 HRZES /1 HRZE	5 HRE ^d
IV	Cas de tuberculose chronique (à frottis positif après retraitement sous surveillance) ; TBMR avérée ou suspectée	Schémas thérapeutiques normalisés spécialement conçus ou schémas individualisés	

Remarque : L'élaboration de schémas thérapeutiques pour le traitement de la tuberculose multirésistante et chronique reposera sur les mêmes principes que ceux déjà cités dans la partie : 7.3.7. Le traitement de la TB-MR et de la tuberculose chronique (catégorie IV), les doses de quelques médicaments antituberculeux de réserve ont été proposées en 4.5.2.



L'incidence de la tuberculose chez les dialysés est souvent plus importante que dans la population générale. Les signes révélateurs sont peu spécifiques d'autant plus que les localisations extrapulmonaires sont très fréquentes ce qui peut retarder le diagnostic et le traitement de la tuberculose.

Le traitement d'une durée de 6 mois peut être appliqué à la grande majorité des patients tuberculeux dialysés. Des traitements plus longs sont à proscrire (sauf dans quelques situations) vu la fréquence des effets indésirables des antituberculeux et la prédisposition des dialysés aux effets indésirables.

La perturbation profonde des paramètres pharmacocinétiques et leurs variabilités suivant les jours de dialyse, oblige à adapter la posologie des antituberculeux et à réaliser leur dosage sérique comme moyen de suivi pharmacologique thérapeutique afin de repérer tout événement iatrogène délétère.

Or, l'absence d'études des médicaments dans cette catégorie particulière, ne permet pas toujours de documenter les spécificités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antituberculeux.

L'implication d'un pharmacien peut être proposée comme soutien à l'équipe soignante.

Vu la gratuité du traitement de la tuberculose au Maroc, c'est le pharmacien hospitalier (et non pas le pharmacien d'officine) qui doit prendre la responsabilité de la dispensation des antituberculeux au sein de l'hôpital :

- Lors de la dispensation d'une ordonnance, l'analyse de celle-ci, qui comprend la recherche d'éventuelles interactions médicamenteuses, la vérification des posologies, est indispensable.
- Le pharmacien doit être en dialogue avec le néphrologue et/ou le pneumologue prescripteurs, étant le spécialiste des médicaments, et doit les appeler au

moindre doute sur une non-conformité ou une interaction médicamenteuse afin que la prescription soit la plus adaptée.

Au terme de cette étude nous retenons qu'un grand risque réside dans la mauvaise manipulation de médicaments et formulons les recommandations suivantes :

Aux autorités compétentes :

- Dans l'approvisionnement des nouveaux tests de diagnostic de la tuberculose.
- Au renforcement des laboratoires spécialisés des dosages sériques et des antibiogrammes et de rendre ses examens gratuits du fait que le traitement de la tuberculose au Maroc est gratuit.
- A l'élaboration d'un guide spécialement conçu pour le traitement de la tuberculose chez le dialysé chaque fois qu'il y a un changement international des grandes lignes de traitement de la tuberculose.
- De mettre à jour le guide pratique pour la prise en charge des maladies respiratoires dans les services de santé public spécialisés du Maroc dont la dernière mise à jour date de 2001.

Aux médecins traitants (pneumologues et néphrologues) et aux pharmaciens hospitaliers:

De communiquer entre eux afin d'élaborer un traitement de tuberculose le plus adapté au dialysé.



Résumé

Titre : Adaptation de la posologie des antituberculeux chez les dialysés. Etude rétrospective au service de Service de Néphrologie- Dialyse –Transplantation rénale du CHU Ibn Sina Rabat.

Par : Mme. El Garch Laila

Mots clés : Dialyse – traitement de tuberculose – Adaptation de posologie – prescriptions non conformes – suivi pharmacologique thérapeutique –

L'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale sont en croissance au Maroc. Les techniques de dialyse ont nettement amélioré la qualité de vie de ces patients. Cependant ces malades restent exposés à des risques élevés de complications infectieuses en particulier à la tuberculose. Cette dernière est l'une des complications infectieuses les plus difficiles à diagnostiquer chez les dialysés et vu que l'insuffisance rénale provoque une diminution de l'excrétion des médicaments et/ou des métabolites, des schémas thérapeutiques de traitement de la tuberculose de courtes durées avec des antituberculeux à posologie adaptée et un suivi pharmacologique thérapeutique sont indispensables pour éviter le sous dosage et prévenir la toxicité des antituberculeux.

Une étude rétrospective sur une population de dialysés (sous hémodialyse ou dialyse péritonéale) montre que les schémas thérapeutiques de traitement de la tuberculose sont souvent de durée élevée, que beaucoup de prescriptions sont non conformes et que le suivi pharmacologique thérapeutique n'est pas souvent réalisé et propose un protocole de traitement de la tuberculose chez les dialysés, adapté au Maroc avec des doses d'antituberculeux spécifiques des dialysés en se basant sur les recommandations de 2010 de l'organisation mondiale de la santé.

Summary

Title: Dosage adjustment of TB in dialysis patients. A retrospective study in the service of Nephrology-Dialysis – Kidney Transplantation in CHU Ibn Sina Rabat.

By: Ms. El Garch Laila

Keywords: Dialysis - Treatment of tuberculosis - Adjustment of dosage - inappropriate prescriptions - monitoring pharmacological therapy -

The incidence and prevalence of end stage renal disease are growing in Morocco. Dialysis techniques have significantly improved the quality of life of these patients. However, these patients are exposed to higher risks of infectious complications in particular tuberculosis. The latter is one of the infectious complications more difficult to diagnose in dialysis and given that causes a decrease in renal excretion of drugs and / or metabolites, treatment regimens for TB for short durations with appropriate doses of anti-TB pharmacologic therapy and monitoring are essential to avoid under-dosage and prevent toxicity of antituberculosis drugs.

A retrospective study on a population of dialysis (hemodialysis or peritoneal dialysis) showed that treatment regimens for tuberculosis are often time high, many of prescriptions are not consistent and that monitoring pharmacological therapy is often not realized and proposes a protocol for treatment of tuberculosis in dialysis patients, adapted to Morocco with doses of TB-specific dialysis based on the recommendations of the 2010 World Health Organization.

ملخص

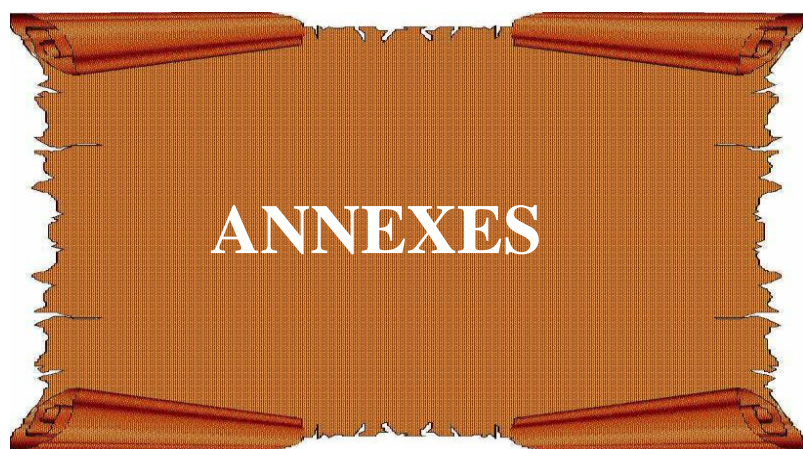
العنوان تعديل :جرعة السل لدى مرضى غسيل الكلى. دراسة بأثر رجعي في جناح أمراض الكلى
غسيل الكلى، زراعة الكلى للمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط.

من طرف السيدة: الكرش ليلي

الكلمات الأساسية: غسيل الكلى - علاج السل - تعديل الجرعة - وصفات غير مناسبة - رصد العلاج
الدوائي -

حدوث و انتشار مرض القصور الكلوي النهائي يتفاقم في المغرب. تقنيات تصفية الدم حسنت نوعية حياة هؤلاء المرضى، غير أنهم باتوا عرضة للأمراض المعدية خاصة لداء السل. يعتبر هذا الأخير من المضاعفات المعدية التي يصعب تشخيصها عند مصففي الدم. بالنظر إلى أن القصور الكلوي يحدث نقصا في إفراز الأدوية و/ أو الأيض، نظم قصيرة مدة العلاج لداء السل مع جرعة علاجية ملائمة و رصد علاجي أصبحوا من الأمور الضرورية لتجنب الوقوع تحت فرشاة علاجية و منع سمية عقاقير داء السل

دراسة ذات إثر رجعي على فئة من مصففي الدم (غسيل الكلى أو غسيل الكلى البيريتوني) أظهرت أن أنظمة علاج داء السل المقترحة لهذه الشريحة طويلة المدة، و أن وصفات عقاقير السل غير متفق عليها، و أن رصد العلاج الدوائي في كثير من الأحيان لا ينجز و تقترح هذه الدراسة نظام لعلاج داء السل عند مصففي الدم مكيف مع المغرب و معتمدا جرعات عقاقير السل مخصصة لمصففي الدم معتمدا على توصيات منظمة الصحة العالمية ل 2010





FICHE D'EXPLOITATION

I. Identification du patient :

1. Nom:.....
2. N° de tél:.....
3. Sexe : M F
4. Age :
5. Néphropathie causale :
6. Durée en HD/DP :
7. Nombre de séances de dialyse/semaine :
8. Adéquation de la dialyse :
 - a. Urée avant dialyse :
 - b. PRU :
 - c. Kt/v :
9. Etat nutritionnel :
10. ATCD de tuberculose avant dialyse : Oui Non
11. vaccination contre tuberculose : Oui Non
12. Notion de contag tuberculeux :
13. Notion de promiscuité :

III. DC de la tuberculose :

1. DC clinique de la tuberculose :
 - a. Symptômes :
 - Fièvre Frissons Sueurs nocturnes mouillant les draps
 - Amaigrissement Asthénie Anorexie
 - Poids sec :
 - Poids sec au moment du diagnostic :
 - Délai d'apparition entre tuberculose et début HD :
- b. Localisation de la tuberculose :
 - Pleuro pulmonaire :
 - Douleurs thoraciques
 - Hémoptysie
 - Toux

- Péricardique
 - ADP
 - Péritonéale
 - Neurologique.
 - Osseuse.
 - Urologique.
- c. IDR : - Positive..... Négative
2. DC para clinique de la tuberculose :
- a. biologique :
 - Nbre de GB :
 - Nbre de Lymphocytes :
 - CRP :
 - b. Sérologique :
 - HIV : Positive Négative
 - Hépatite B : Positive Négative
 - Hépatite C : Positive Négative
 - c. DC radio pulmonaire :
 - Positive Négative
 - d. Recherche de BK dans les liquides biologiques :
 - Biochimie.....
 - Cellularité.....
 - e. DC histologique :
 - f. PCR :

3. DC retenu sur :

IV. Le traitement :

1.

	Réalisé	Non réalisé	Résultat
Antibiogramme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	



2. Antibiothérapie :

Antibiotiques	ATB1	ATB2	ATB3	ATB4
DCI				
Spécialité				
Présentation				
Classe				
Posologie usuelle chez le sujet \perp				
Posologie usuelle chez l'HDC				
Adaptation de posologie sans dosage plasmatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adaptation de posologie après dosage plasmatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Type de l'adaptation				
Moment de prise le jour de dialyse				
Durée du traitement				

3. Evaluation du traitement :

a. Dosage sérique :

* Antibiotique(s) concerné(s) :

- ATB1
- ATB2
- ATB3
- ATB4

* Résultat :

- Concentration sérique de l'ATB1 : Normale \uparrow \downarrow
- Concentration sérique de l'ATB2 : Normale \uparrow \downarrow
- Concentration sérique de l'ATB3 : Normale \uparrow \downarrow
- Concentration sérique de l'ATB2 : Normale \uparrow \downarrow

b. Clinique :

* Effet indésirable dose dépendant et l'antibiotique incriminé :

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

* Inefficacité du traitement : Oui Non

4. Recommandations d'ajustement du traitement :

Antibiotique	Réadaptation recommandée	Type de la Réadaptation réalisée

5. Evolution :

- Guérison
- Persistance de signes infectieux
- Décès
-

Intolérance.....
.....
.....
.....

CAT :.....
.....
.....



BIBLIOGRAPHIE

- [1] La lettre du MAGREDIAL (Maroc, Greffe, Dialyse). Registre de l'Insuffisance Rénale Chronique Terminale.2010.
- [2] DIALLO S., SISSOKO B.F., HASSANE A.S., et all. Tuberculose chez les hémodialysés chroniques. Revue des maladies respiratoires. 2007 ; 24 : 108.
- [3] REVILLARD J.P. Déficit immunitaire de l'insuffisance rénale chronique. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale), Néphrologie, 18-041-E-10, 1997,16p.
- [4] BOURQUIN V. Dosage des antibiotiques en cas d'insuffisance rénale chronique. Revue médicale Suisse. 2007 : 128.
- [5] MHAMDI S., MEHIRI N., ZOUAOUI A., et all. Diagnostic et prise en charge de la tuberculose chez les hémodialysés. Revue des maladies respiratoires. 2009 ; HS1(26) : 137.
- [6] HUSSEIN M.M., MOUJ JM., ROUJOLEH H. Tuberculosis and renal disease. Semin Dial. 2003; 16: 37-44.
- [7] MALIK G.H, Al – HARBI A.S., Al – AL KHAWAJAH H., et all. Eleven years of experience with dialysis associated tuberculosis. Clinical Nephrology. 2002; 58: 62-356.
- [8] QUANTRILL S.J., WOODHEAT M.A., BELL C.E. et all. Side effects of antituberculosis drug treatment in patients with chronic renal failure. European Respiratory Journal. 2002 ; 20 : 3-440.

- [9] RIEMER E., WERLING E., KRIBS M., et all. Analyse critique des prescriptions médicamenteuses en hémodialyse. *Néphrologie et thérapeutique*, 2005 ; 1 : 234 - 240.
- [10] MANELY HJ., MCCLARAN ML., OVERBAY DK., et all. Factors associated with medication – related problems in ambulatory hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003 ; 41 : 93-386.
- [11] FRAISSE P. Démarches diagnostique et thérapeutique devant un contage tuberculeux. *AKOS (Traité de Médecine)*. 6-0730, 2008, 10p.
- [12] DOMBERT M.C. Tuberculose pulmonaire de l'adulte. *EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale), Médecine*. 2004 ; 1(5)5 : 406 – 416.
- [13] ADNAOUI M., BENFENATKI N., HAMZAOUI A. Epidémiologie de la tuberculose dans les pays du Maghreb. *La Revue de médecine interne*. 2009 ; 30(S4) : 265-267.
- [14] AKALAY O. Bulletin épidémiologique. Rabat : Royaume du Maroc – Ministère de la santé – Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies, 2010, 69 – 70 – 71 – 72, 42 p.
- [15] GARNIER T., EIGLEMEIER K., CANUS J.C. The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003; 100: 7877-7882.
- [16] COULAN J.P., PIETTE E. Tuberculose. *Médecine buccale*, 28 – 365 – B – 10, 2008, 6p.

- [17] CAMBAU E., TRUFFOT – PERNOT C., AUBRY A., et all. Mycobactéries atypiques. *Biologie Clinique*, 90 – 05 – 215, 2006, 15p.
- [18] PRENDKI V., GERMAUD P., BERMER P., et all. Les infections à mycobactéries non tuberculeuses. *La revue de médecine interne*. 2008 ; 29 (5) : 370 – 379.
- [19] HERRMANN J.L., TAILLEUX L., NIGOU J., et all. Rôle des cellules dendritiques humaines dans la tuberculose : protecteur ou non protecteur ? *Revue des maladies respiratoires*. 2006 ; 23 (3) : 628 – 632.
- [20] Conseil Supérieur d'Hygiène Public, France. Prévention de la transmission de la tuberculose en établissement de santé. *Médecine et maladies infectieuses*. 2004 ; 34 (8-9) : 404-410.
- [21] FONTAYNE I. La tuberculose. *Soins Aides-soignantes*. 2008 ; 5(21) : 8-9.
- [22] PEYRON P., VAUBOURGEIX Y., LEVILLAIN F., and all. Foamy macrophages from tuberculous patients' granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for *Mycobacterium tuberculosis* persistence. *PLoS Pathogens*. 2008, e1000204.
- [23] KAUFMANN S.H. Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002 ; 61 (ii) : 54-58.
- [24] BILLY C., PERRONNE C. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. *EMC (Encyclopédie Médico-chirurgicale), Maladies infectieuses*, 8-038-C-30, 2004, 13p.

- [25] SMITH I. *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clinical Microbiology Reviews*. 2003; (16): 463-496.
- [26] NAVA-ANGUILERA E., ANDERSSON N., HARRIS E., and all. Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*. 2009 ; 13 : 17-26.
- [27] LIOTE H. Tuberculose, agents anti TNF et autres immunosuppresseurs : évolution des stratégies de prévention. *Revue des maladies respiratoires*. 2008; 25(10): 1237 – 1249.
- [28] GOLDEN M.P., VIKRAM H.R. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *American Family Physician*. 2005; 72: 1761-1768.
- [29] LARANGE P.H., HERRMANN J. L. Tuberculose: diagnostic immunologique de l'infection tuberculeuse. *Biologie clinique*. 2010 ; 5 : 45-55.
- [30] BLANC P., MINODIER P., DUBUS J. C., et all. Les nouveaux tests diagnostiques de la tuberculose. *Revue des maladies respiratoires*. 2007 ; 24(4) : 441 – 472.
- [31] Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose. *Revue des maladies respiratoires*. 2003 ; 20(6 – C2) : 741 – 750.

- [32] SOVAILA S., RAIGNAC A., SIMMONEY N., et all. Intérêt de l'utilisation du test Quantiferon TB – Gold dans un service de médecine interne : analyse et évaluation des pratiques. *Revue de médecine interne*. 2009 ; 30(S2) : 56.
- [33] NIANG A., DIOUF B., LEYE A., et all. Caractéristiques diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose chez les hémodialysés chroniques à Dakar. *Médecine tropicale*. 2005; 65: 49 – 52.
- [34] LEE C.T., HUNG K.H., LEE C.H and all. Chronic hypercalcemia as the presenting feature of tuberculosis peritonitis in a hemodialysis patient. *American Journal of Nephrology*. 2002; 22: 555-559.
- [35] WERNGREN J., KLINTZ L., HOFFNER S.E. Evaluation of a novel kit for use with the BacT/ALERT 3D system for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006 ;44 : 2130-2132.
- [36] Maugein J. Techniques d'identification microbiologiques et antibiogrammes. *Revue des maladies respiratoires*. 2008 ; 25 (CPLF) : 37-40.
- [37] PHEIFFER C., CARROL N.M, BEYERS N., and all. Time to detection of *Mycobacterium tuberculosis* in BACTEC systems as a viable alternative to colony counting. *International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*. 2008 ; 12 : 792-798.

- [38] JARLIER V., CAMBU E., SOUGAKOFF W. Quels sont les nouveaux outils de diagnostic de la tuberculose ? Quel est leur intérêt pour la prise en charge du malade et qu'elles sont leurs indications ? Les tests d'amplification génique. *Revue des maladies respiratoires*. 2004 ; 21 (3) : 6 – 43.
- [39] LE BLANC M.R. Le Quantiferon gold peut remplacer l'intradermoréaction ? *Option bio*. 2008; 9 (407): 20.
- [40] AFFOLABI D., SANOUSSI N., ODOUN M., MARTIN A., and all.) Rapid detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Cotonou (Benin) using two low-cost colorimetric methods: resazurin and nitrate reductase assays. *Journal of Medical Microbiology*. 2008 ; 57 : 1024-1027.
- [41] UMUBYEYI A.N., MARTINA A., ZISSIS G., and all. Evaluation of resazurin microtiter assay for rapid detection of ofloxacin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *International journal of tuberculosis and lung diseases*. 2006 ; 10 (7) : 808 – 811.
- [42] MAUGEIN J., CHEMOUL A. La résistance aux antituberculeux. *Revue francophone des laboratoires*. 2010 ; 40(22) : 43 – 50.
- [43] VINCENT V., GUTIERREZ M.C. Apport épidémiologique du typage moléculaire des bacilles de la tuberculose. *Médecine et Maladie infectieuses*. 2003 ; 33(S3) : 159 – 166.
- [44] BEZANHARY H., BACLET C., GAZAILLE V., et all. Intérêt du typage moléculaire pour l'épidémiologie de la tuberculose en Limousin (1998 – 2006). *Médecine et maladie infectieuses*. 2008 ; 38(6) : 309 – 317.

- [45] VEZIRIS N., JARLIER V. Nouveaux outils de diagnostic de la tuberculose : la révolution n'est pas achevée. *Revue des maladies respiratoires*. 2004 ; 21(5 – C1) : 897 – 899.
- [46] GOBERT D., LIDOVE O., SICRE F., et all. Le dosage de l'adénosine désaminase est utile pour le diagnostic de la tuberculose péritonéale chez le dialysé. *Revue de médecine interne*. 2007 ; 28 (7) : 507 – 509.
- [47] AKALAY O. *Bulletin épidémiologique*. Rabat : Royaume du Maroc – Ministère de la santé – Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies. 1998, 35.
- [48] *Dictionnaire Vidal [CD-ROM]*. Paris : Edition du Vidal, 2010.
- [49] Karie S et al. *GPR Antibactériens*. 2ème Edition. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Méditations International, 2005, Paris.
- [50] GODEL A. Rifampicine. *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale)*. Akos (Traité de Médecine), 5-0080, 2007, 5p.
- [51] MARIGOT- OUHANDY D., PERRONE C. Les nouveaux antituberculeux. *Réanimation*. 2009 ; 18(4) : 334 – 342.
- [52] MARAIS O. Les nouvelles molécules antituberculeuses. *Option Bio*. 2008 ; 19(399) : 6.

- [53] Groupe de Travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Public en France.
Traitement de la tuberculose infection latente en France : vers un changement des pratiques en France. *Revue des maladies respiratoires*. 2003; 20 6 – C2 : 744 - .
- [54] LANDRY J., MENZIES D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *International journal of tuberculosis and lung diseases*. 2008; 12: 1352-1364.
- [55] FROTHINGHAM R., STOUT J. E, HAMILTON C.D. Current issues in global tuberculosis control. *International Journal of Infectious Diseases*. 2005 ; 9 : 297-311.
- [56] Groupe de Travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Public en France .
Traitement de la tuberculose maladie. *Médecine et maladies infectieuses*. 2004 ; 34 (8 – 9) : 375 – 381.
- [57] DAUTZENBERG B., FRECHET – JACHYM M., MAAFRE J. P., et all.
Quand ne pas appliquer le traitement standard de la tuberculose maladie ?
Revue des maladies respiratoires. 2004 ; 21 : 75 – 97.
- [58] TATTEVIN P. Le traitement de la tuberculose en 2007. *Médecine et maladie infectieuses*. 2007 ; 37(10) : 617 – 628.
- [59] GROSSET J. La tuberculose. Durée du traitement. *Médecine et maladies infectieuses*. 2005 ; 17(12) : 795 – 798.

- [60] TATTEVIN P. Tuberculose : dans quelles situations peut-on discuter une corticothérapie ? In: BOUVET E., B. REGNER B., J.L. VILDE J.L., et all. Tuberculose : une maladie toujours d'actualité. 45^{es} journées de l'hôpital Claude-Bernard, Paris (2002), 109–122.
- [61] THWAITES D.B., NGUYEN H.D., and all. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *New England Journal of Medicine*. 2004 ; 351 : 1741-1751.
- [62] Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France. *Revue des maladies respiratoires*. 2004 ; 21 : 414-420.
- [63] NICOLETA G., ROCHATA T., ZELLWEGREB J.P. Traitement de la tuberculose. *Forum Suisse*. 2003 ; 22 : 506.
- [64] LIMOSIN A. Suivi thérapeutique pharmacologique de la rifampicine. *Biologie clinique*, 90-45-0165, 2003, 8p.
- [65] COMPAGNON P., VENISSE N., HOUIN G. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'isoniazide. *Biologie Clinique*, 90-45-0155, 2005, 10p.
- [66] PASTEUR CERBA. Guide des analyses spécialisées. 5^{ème} édition. Paris : Elsevier, 2007, 1048 p.

- [67] CHE D., LEFEBVRE N., ANTOUN F., et all. Tuberculose en France : nouveaux enjeux pour le praticien en 2008. *Revue de médecine interne*. 2009 ; 30(2) : 142 – 149.
- [68] BROSCH R., ANDRE M. Le BCG : histoire moléculaire et nouvelles perspectives. *Revue des maladies respiratoires*. 2008 ; 25(CPLF) : 85-86.
- [69] DENIS F., ALAIN S., PLOY M.C., et all. Nouvelles voies d'administration : vaccination par voie épidermique, intradermique, muqueuse. *Médecine Sciences*. 2007 ; 23(4) : 34 – 36.
- [70] Recommandations vaccinales. *Journal de pédiatrie et puériculture*. 2010 : 212-223.
- [71] WATTRELOT P., BRION J.P., LABARERE J., et all. Pratiques vaccinales déclarées suite à la levée de l'obligation de vaccination généralisée par le BCG. Enquête auprès des médecins généralistes et pédiatres. *Archives de pédiatrie*. 2010 ; 17(2) : 118-124.
- [72] DOMMERGUES M.A., ROBICHON F., SOLTANE S., et all. Vaccination des nouveaux nés à risque élevé de tuberculose dans une maternité française. *Archives de pédiatrie*. 2009 ; 16(9) : 1270-1275.
- [73] PARACHE C., CARCOPINO X., GOSSOT S., et all. Couverture vaccinale par le BCG ciblé en maternité avant et après la suspension de l'obligation vaccinale. *Archives de pédiatrie*. 2010 ; 17(4) : 359-365.

- [74] DANVIN C., BOSDURE E., BERMOND V., et all. BCG et nourrissons à risque de tuberculose : étude de couverture vaccinale à Marseille après la levée de l'obligation. Archives de pédiatrie. 2010; 17(11): 1510-1515.
- [75] GRASSMANN A., GIOBERGE S., BROWN G. End-stage renal disease: global demographics in 2005 and observed trends. The International Journal of Artificial Organs. 2006 ; 30 : 895-897.
- [76] RICHARD J.B. Epidémiologie de l'insuffisance rénale traitée. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Néphrologie, 18 – 025 – B – 10, 2009, 9p.
- [77] SIMON P. Dialyse rénale. 2^{ème} édition. Paris : Masson, 1999, 177 p.
- [78] EL YOUBI R., MAAROUFI C., BENZAKOUR K., et all. Analyse descriptive de la population des hémodialysés chroniques de la région Fès – Boulmane (Maroc). Revue d'épidémiologie et de santé publique. 2009 ; S1 : 25.
- [79] NASSIB M., KHANOUACH H., CHADLI A., et all. Rein et diabète type II. Diabète et métabolisme. 2008 ; 34 (HS1) : 83 – 84.
- [80] KANFER A., KOURILSKY O., PERALDI M.N. Néphrologie et troubles hydro – électrolytiques. 2^{ème} édition. Paris : Masson, 2001, 389 p. (Collection Abrégés connaissance et pratique)
- [81] FLAMMANT M., BOULANGER H., AZAR H., et all. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire : quels outils pour la prise en charge de la maladie rénale chronique ? Presse médicale. 2010 ; 39(3) : 303 – 311.

- [82] BOUTTEN A. Créatinine. EMC (Encyclopédie Médico – chirurgicale). Bulletin d'information biologique des laboratoires du groupe Biolyss, 90 – 10 – 0345, 2010, 9p.
- [83] IZZEDINE H., LAUNEY – VACHER V., DERAY G. Créatininémie: attention à une élévation même modérée. Revue du Praticien Médecine Générale. 2008 ; 513 : 1904 – 1906.
- [84] CARBONNEL C., SEUX V., PAULY V., et all. Quelle méthode d'évaluation de la fonction rénale utiliser chez le sujet âgé hospitalisé en unité de court séjour gériatrique ? Comparaison de quatre méthodes. La revue de médecine interne. 2008, 29(5) : 364 – 369.
- [85] SERONIE – VIVIEN S., DELANAYE P., PIERONI L., et all. Cystatine C : point d'étape et perspective. Annales de biologie clinique. 2008 ; 66(3) : 301 – 323.
- [86] DURAND E., CHAUMET – RIFFAUD P., ARCHAMBAUD F., et all. Mesure de la fonction rénale par les méthodes radio – isotopiques. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Néphrologie, 18 – 010 – A – 10, 2006, 15p
- [87] Groupe de Travail de la Société de Néphrologie. Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Néphrologie et thérapeutique. 2009, 5(4) : 302 – 305.
- [88] DUSSOL B. Différents stades de l'insuffisance rénale chronique : recommandations. Immuno – analyse et Biologie spécialisée, 2010.

- [89]** GULBER M.C. Classification des néphropathies glomérulaires primitives. EMC (EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Pédiatrie – Maladies infectieuses, 4 – 083 – J – 50, 2010, 12p.
- [90]** NIAUDET P. Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Pédiatrie – Maladies infectieuses, 4 – 084 – C – 15, 2005, 6p.
- [91]** FRANCOIS B. Néphropathies tubulo – interstitielles chroniques. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Néphrologie, 18 – 052 – A – 10, 1999, 3p.
- [92]** KARINE S., LAUNAY – VACHER V., ISMARD – BAGNIS C. Toxicité rénale des médicaments. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Néphrologie et thérapeutique. 2010 ; 6(1) : 58 – 74.
- [93]** COCHAT P., DUBOURG L. Rein et médicaments. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Pédiatrie. 2004 ; 1(2) : 171 – 185.
- [94]** VERINE J., READE R., JANIN A., et all. Néphrite interstitielle caryomégalye: un nouveau cas français. Annales de pathologie, 2010 ; 50(3) : 240 – 242.
- [95]** SAVIUC P., DANIEL V., FLESCHE F. Intoxication par les champignons : syndromes majeurs. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Pathologie professionnelle, 16 – 077 – A – 10, 2003, 11p.

- [96] JUNGERS P., MAN N.K., LEGENDRE C. L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement. Paris, Flammarion. Médecine-Sciences, 2001, 222 p.
- [97] BRUNET P., BURTEY S., SICHEZ H., et all. Anémie de l'insuffisance rénale chronique. EMC (Encyclopédie Médico-chirurgicale), 18-062-C-10, 2006, 4p.
- [98] JAVIER R. M., MOULIN B. Complications ostéoarticulaires des hémodialysés (hors ostéodystrophie rénale). EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Appareil locomoteur, 14 – 276 – A- 10, 2009, 7p.
- [99] MAN NK., ZINGRAFF J., JUNGERS P. L'hémodialyse chronique. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 1996, 127 p.
- [100] VIRON B., MIGNON F. Complications de l'insuffisance rénale chronique (autres que cardiovasculaires et ostéoarticulaires). EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Néphrologie, 18 – 062 – E – 10, 1997, 7p.
- [101] DESCAMPS – LATSCHA B., JUNGERS P. Dysrégulation immunitaire dans l'insuffisance rénale chronique. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Néphrologie, 18 – 060 – A – 10, 2003, 5p.
- [102] BOULAAJAJ K., ELOMARI Y., ELMALIKI B., et all. Infections virales : VHC, VHB, et VIH chez les hémodialysés, CHU Ibn Rochd, Casablanca. Néphrologie et thérapeutiques. 2005 ; 1(5) : 274-284.
- [103] FOURNIER C. SOUVIGNET C., MERLE P., et all. Traitement de l'hépatite C. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Hépatologie, 7-015-B-50, 2008, 4p.

- [104] POL S., D'HALLUIN, MALLET V., et all. Prise en charge de l'infection par les virus des hépatites B ou C chez l'insuffisant rénal chronique. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Néphrologie, 18 – 061 – C – 10, 2006, 3p.
- [105] BOURLIERE M., HALFON P., PORTAL I. Hépatite C. Traitement des groupes particuliers. Gastroentérologie clinique et Biologique. 2002 ; HS 2 : 238 – 247.
- [106] BEN CHAABAN N., LOGHMARI H., MELMI W., et all. Les hépatites virales chez les patients insuffisants rénaux. Presse médicale. 2008 ; 37(4P2) : 665 – 678.
- [107] FOURNIER C. SOUVIGNET C., MERLE P., et all. Traitement de l'hépatite C. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Hépatologie, 7-015-B-50, 2008, 8p.
- [108] VACHARAJANI T., ABREO K., PJADKE A., and all. Diagnosis and treatment of tuberculosis in hemodialysis and renal transplant patients. American Journal of Nephrology. 2000 ; 20 : 273-277.
- [109] DENEVE E. RAMOS J. PERROCHIA H. Cholécystite hémorragique aiguë sévère secondaire à une amylose vésiculaire. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2008 ; 32(4) : 426-429.
- [110] Société de néphrologie – Commission de dialyse 1. Information des patients : la dialyse. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Néphrologie et thérapeutique. 2006 ; 2 : 29 – 31.

- [111] RYCKLYNCK J.P., LOBBEDEV T., FICHEUX M., et all. Actualités en dialyse péritonéale. La presse médicale. 2007 ; 36(12-C2) : 1823-1828.
- [112] DECELLE C. Les soins infirmiers aux patients dialysés. Soins. 2010 ; 55(745) : 31-34.
- [113] CANAUD B., LERAY-MORAQUES H. Conduite de l'hémodialyse et prévention de ses complications. EMC (Encyclopédie Médico-chirurgicale). Néphrologie, 18-063-B-20, 2006, 9p.
- [114] HADDIYA I., SKALLI Z., LIOUSSFI Z., La dialyse péritonéale : une expérience satisfaisante d'une technique méconnue au centre hospitalier universitaire « Ibn Sina » de Rabat. Néphrologie et thérapeutique. 2010 ; 6(7) : 569-575.
- [115] RYCKLYN J.P., LOBBEDEV T., HURAUULT DE LINGHY B. Dialyse péritonéale. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Néphrologie et thérapeutique. 2005 ; 1(4) : 252 – 263.
- [116] BEAUDREUIL S., HEBIBI H., CHARPENTIER B., et all. Les infections graves chez les patients en dialyse péritonéale et en hémodialyse chronique conventionnelle : péritonites et infections de la voie d'abord vasculaire. Réanimation. 2008 ; 17(3): 233 – 241.
- [117] PERALDI M.N., RIEU P. Quelles explorations faut- il réaliser avant l'inscription sur une liste de transplantation rénale ? EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Néphrologie et thérapeutique. 2009 ; S4 : 301 – 308.

- [118] ANGLICHEAU D., ZUBER J., MARTINEZ F., et all. Transplantation rénale : réalisation et complications. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Néphrologie, 18 – 065 – E – 10, 2007, 6p.
- [119] JACOBS C. La suppléance de la fonction rénale par l'hémodialyse. Un siècle et demi d'histoire. Néphrologie et thérapeutique, 2009 ; 5(4) : 306 – 312.
- [120] BAUMELOU A. Insuffisance rénale chronique. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). AKOS (Traité de Médecine), 5-0550, 2003,5p.
- [121] CHANLIAU J., KESSLER N. La dialyse péritonéale dans le parcours de soins de l'insuffisance rénale : aspects financiers. Néphrologie et thérapeutique, 2011 ; 7(1) : 32-37.
- [122] GRENECHE S., D'ANDON A.A., JAQUELINET C., et all. Le choix entre dialyse péritonéale et hémodialyse : une revue critique de la littérature. Néphrologie et thérapeutique. 2005 ; 1(4) : 213-220.
- [123] MOULIN M., COQUEREL A. Pharmacologie. 2^{ème} édition. Paris : Masson, 2002, 845 p. (Collection Abrégés connaissances et pratiques).
- [124] LEVRAUT J., ORBAN J.C. Pharmacocinétique et épuration extrarénale continue. Réanimation. 2005 ; 14(6) : 519 – 527.
- [125] JAEGER A. Application du principe de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie à la réanimation, 2009 ; 68.

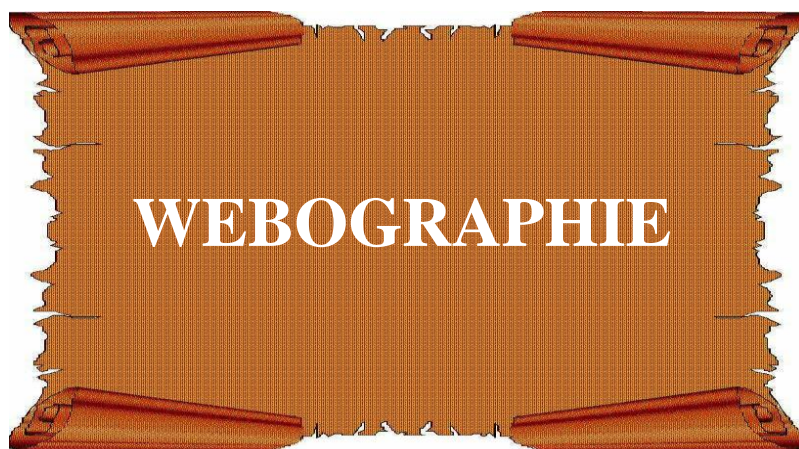
- [126] DERAY G. Utilisation des médicaments en cas d'insuffisance rénale. EMC (Encyclopédie Médico – Chirurgicale). Néphrologie, 18 – 063 – B – 60, 2003, 7p.
- [127] LAURETTE A., COUDORE F., SOUWEINE B. Principes de l'adaptation posologique des antibiotiques lors d'une épuration extrarénale en réanimation. Réanimation, 2010 ; 19(4) : 339-346.
- [128] GENEVIEVE N., ROCHATA T., ZELLWEGREB J. P., Traitement de la tuberculose. Forum Médical Suisse. 2003 ; (22) : 506.
- [129] LAFOURCADE M-P., MARTIN M., REVOLTE X., et all. Réactions allergiques aux antituberculeux majeurs. Revue française d'allergologie. 2009 ; 49(6) : 496 – 499.
- [130] BIRNMAUM J. Réactions aux antituberculeux essentiels : prise en charge allergologique à propos de 4 cas. Revue Française d'Allergologie. 2010 ; 50(1) : 32 – 35.
- [131] CHOU K.J., FANG H.C., BAI K.J., and all - Tuberculosis in maintenance dialysis patients. Nephron. 2001 ; 88 : 138-143.
- [132] HASSINE E., MARNICHE K., HAMIDA J., et all. Tuberculose des patients hémodialysés en Tunisie. Néphrologie. 2002 ; 23 : 135 – 140.
- [133] BAYAHIA R., BALAFREJ L., ALOUAN S. La tuberculose chez les patients hémodialysés. Médecine du Maghreb. 1991 (28).

- [134] GOLDMAN M, VANHERWEGHEM JL - Infections bactériennes chez les patients en hémodialyse itérative: aspects épidémiologiques et physiopathologiques. In «Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker » Flammarion ed, Paris, 1989 : 327-342.
- [135] NIANG A., DIOUF B., LEYE A., et all. Caractéristiques diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose chez les hémodialisés chroniques à Dakar. Médecine tropicale. 2005; 65 ; 49 – 52.
- [136] ANDREW OT, SCHOENFELD PY, HOPEWELL PC *et Coll* - Tuberculosis in patients with end stage renal disease. American Journal of medicine 1980; 68 : 59-65.
- [137] HUSSEIN MM, BAKIR N, BOUJOLEH H - Tuberculosis in patients undergoing maintenance dialysis. Nephrology Dialysis Transplantation. 1990; 5: 584-587.
- [138] FRANCO M., BENDINI J. C., ALBANO L., et all. Ostéite tuberculeuse ischiatique et fièvre prolongée chez une hémodialisée. Revue du rhumatisme. 2001; 68(3): 277 – 279.
- [139] TALWANI R., HORVATH J.A. Tuberculous peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis : case report and review. Clinical Infectious Diseases. 2000; 31:70-75.
- [140] [140]: TASKAPAN H., UTAS C., OYMAK F.S., and all. The outcome of tuberculosis in patients on chronic hemodialysis. Clinical Nephrology. 2000 ; 54 :134-137.

- [141] LINQUIST J.A., ROSAIA C.M., RIEMEZ B., and all. Tuberculosis exposure of patients and staff in an outpatient hemodialysis unit. American Journal of Infection Control. 2002; 30: 307-310.
- [142] RUTSKY E.A., ROSTAND S.G. Mycobacteriosis in patients with chronic renal failure. Archives of Internal Medicine. 1980 ; 140 : 57-61.
- [143] ZAHIRI K., RAMDANI B., HACHIM K., and all. La tuberculose des hémodialysés. Néphrologie. 1997; 18: 303-306.
- [144] PAPADIMITRIOU M., MEMMOS D., METAXAS P. Tuberculosis in patients on regular hemodialysis. Nephron. 1979 ; 24 : 53-57.
- [145] LANGLOIS S., BARRE P., MARTINEZ L. Les différents modes de présentation de la tuberculose chez les patients hémodialysés. Union Médicale de Canada. 1983; 112 : 1084-1087.
- [146] PAPADIMITRIOU M, MEMMOS D, METAXAS P - Tuberculosis in patients on regular hemodialysis. Nephron, 1979 ; 24 : 53-57.
- [147] LUNDIN AP, ADLER A.J., BERLYNE G.M., and all. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. American Journal of medicine. 1979 ; 67 : 597-602.
- [148] BLANIE M., PELLGRIN J.L., MAUGEIN J. Apport de la PCR dans le diagnostic des tuberculoses extrapulmonaires. Médecine et maladies infectieuses, 2005; 35(1): 17 – 22.

- [149] HEATON N.D., SEVERN A., RENNIE J.A. Atypical presentation of tuberculosis following long-term haemodialysis. *British Journal of Urology International*. 1989 ; 64 :433 – 434.
- [150] HACHICHA J, CHAABOUNI M.N., MAALEJ S., et all. La tuberculose chez les hémodialysés chroniques. *Néphrologie*. 1986 ; 7 : 211- 212.
- [151] Société nationale française de médecine interne. Congrès (60, 2009). Tuberculose multirésistante. *Revue de médecine interne* ; 2009 : S268 – S272.
- [152] CHEVALIER B., MARGERY J., SANE M., et all. Epidémiologie de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux à l'hôpital principale de Dakar. Etude rétrospective sur 4 ans (2000 – 2003). *Revue de pneumologie clinique*. 2010, 66(4) : 266 – 271.
- [153] VEZIRIS N., AUBRY A. TRUFFOT – Pernot C. Argumentation de la durée des traitements antituberculeux. *Presse médicale*. 2006 ; 35(212) : 1758 – 1764.
- [154] AOUAM K., CHAABANE A., LOUSSAIEF C., et all. Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Médecine et maladie infectieuses*. 2007 : 253 – 261.
- [155] STEICHEM O., MARTINEZ – AMONYA L., DE BROUCKER T. Neuropathie toxique induite par l'isoniazide: pensez à la prévention. *Revue des maladies respiratoires*. 2006; 23(2): 157 – 160.

[156] Siskind M.S., Thienemann D., Kirilin L. Isoniazid-induced neurotoxicity in chronic dialysis patients: report of three cases and a review of the literature. *Nephron*. 1993 ; 64 : 303-6.



- [157] MURIEL H. La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. Etude des prescriptions médicamenteuses dans un service d'hémodialyse. [En ligne]. Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy – Université : Université Henri Poincaré, 2010. Disponible sur :
[http://www.scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA T 2010 HENRY MURIEL.pdf](http://www.scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA_T_2010_HENRY_MURIEL.pdf) (consulté le 08/03/2011).
- [158] Organisation mondiale de la santé 2010/2011 Tuberculose, faits et chiffres. [En ligne]. Disponible sur :
[http://www.who.int/tb/features_archive/factsheet tb 2010 fr.pdf](http://www.who.int/tb/features_archive/factsheet_tb_2010_fr.pdf) (consulté le 29/03/2011)
- [159] Organisation mondiale de la santé. who report 2010 global tuberculosis control. [En ligne]. Disponible sur :
http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/gtbr10_main.pdf (consulté le 29/03/2011)
- [160] Organisation mondiale de la santé. Tuberculose et appartenance sexuelle. [En ligne]. Disponible sur :
http://www.who.int/tb/challenges/gender/page_1/fr/index.html (consulté le 29/03/2011)
- [161] BEN CHEIKH N. Tuberculose, épidémiologie, facteurs de risque. [En ligne]. Disponible sur :
<http://www.sante.gov.ma/Departements/INH/WorkshopTBHIV/Utilitaires/Workshop%25201/Utilitaires/Presentations/6%2520Bencheikh.pps+tuberculose+ben+cheikh.> (Consulté le 29/03/2011)

- [162] Organisation mondiale de la santé. Tuberculosis country profiles. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/index.html> (consulté le 03 – 03 – 2011)
- [163] MATHYS V. Contribution à la compréhension des mécanismes moléculaires de résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux agents antituberculeux [En ligne]. Thèse de doctorat d'université. Bruxelles : Université libre de Bruxelles, 2010. Disponible sur <http://theses.ulb.ac.be/ETD-db/collection/available/ULBetd-11062009082053/unrestricted/TheseMathysVanessa.pdf> (consulté le 03 – 03 – 2011)
- [164] BENDADA O. Tuberculose humaine à *Mycobacterium bovis*: Enquête bactériologique et Application de la PCR à la détection et l'identification du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. [En ligne]. Thèse de doctorat d'université. Fès : Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Faculté des Sciences Dhar, 2003. Disponible sur : http://toubkal.imist.ma/bitstream/123456789/1056/3/THESE_BENDADDA.pdf (consulté le 03 – 03 – 2011)
- [165] Haute Autorité de santé. Test de détection de la production d'interferon γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses. [En ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_detection_de_linterferon-gamma.pdf (consulté le 03 – 03 – 2011)

- [166] Organisation mondiale de la santé. Nouveau test rapide pour le diagnostic de la tuberculose. [En ligne]. Disponible sur :
http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_test_20101208/fr/index.html. (consulté le 03 – 03 – 2011)
- [167] Organisation mondiale de la santé. La stratégie DOTS de lutte contre la tuberculose. [En ligne]. Disponible sur :
http://www.who.int/tb/publications/manuel_participant_pp52_98_fr.pdf
(consulté le 03 – 03 – 2011)
- [168] Organisation mondiale de la santé. Tuberculose. [En ligne]. Disponible sur :
http://www.who.int/tb/publications/global_report/2004/01_summary/fr/index1.html (consulté le 03 – 03 – 2011)
- [169] Organisation mondiale de la santé. Tuberculose. [En ligne]. Disponible sur :
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/index.html> (consulté le 03 – 03 – 2011)
- [170] MINISTERE DE LA SANTE MAROC. Programme national de lutte antituberculeuse. [En ligne]. Disponible sur :
<http://www.sante.gov.ma/Leministre/communiqu/2005/tuberculose.asp>
(consulté le 03 – 03 – 2011)

- [171] HASSANI L. Facteurs impliqués dans l'abandon du traitement anti bacillaire chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire à microscopie positive. Cas des préfectures Ain Chock -Hay Hassani –Nouaceur. Région du Grand Casablanca. [En ligne]. In : Ministère de la santé, Maroc. Disponible sur : <http://www.sante.gov.ma/INAS/mem/mem-2010/Hassani%20Lamia.pdf> (consulté le 03 – 03 – 2011)
- [172] Organisation mondiale de la santé. Treatment of tuberculosis guidelines, fourth edition. [En ligne]. Disponible sur : http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf (consulté le 03 – 03 – 2011)
- [173] Organisation mondiale de la santé. Effets secondaires des médicaments antituberculeux. [En ligne]. Disponible sur : http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546344_fre_chap10.pdf (consulté le 03 – 03 – 2011)
- [174] Organisation mondiale de la santé. Le traitement de la tuberculose : Principes à l'attention des programmes nationaux. [En ligne]. Disponible sur : http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.313_fre.pdf (consulté le 03 – 03 – 2011)
- [175] Organisation mondiale de la santé. Un nouveau schéma thérapeutique pour raccourcir les traitements antituberculeux. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr71/fr/index.html> (consulté le 03 – 03 – 2011)

- [176] Organisation mondiale de la santé. Liste modèle de l’OMS des médicaments essentiels. . [En ligne]. Disponible sur :
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr71/fr/index.html>
(consulté le 03 – 03 – 2011)
- [177] Ministère de la santé, Maroc. Programme national d’immunisation. [En ligne].
Disponible sur :
<http://srvweb.sante.gov.ma/revuepresse/dossiersante/Documents/Programme%20National%20d'Immunisation.pdf> (consulté le 03 – 03 – 2011)
- [178] IDRISSI KAYTOUNI A., BELGHITI ALAOUI A., JACQUELINET C., et all.
Lettre de MAGREDIAL. [En ligne]. In : Registre de l’insuffisance rénale chronique terminale. Site disponible sur :
http://www.nephro-maroc.ma/pages/static/moroccanNephrology/magredial/LETTRE_MAGREDIAL_2.pdf (consulté le 07/03/2011).
- [179] Agence nationale de l’évaluation de la santé. Diagnostic de l’insuffisance rénale chronique chez l’adulte. Recommandations. [En ligne]. In : Haute Autorité de Santé. Site disponible sur :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-recommandations.pdf (consulté le 08/03/2011).

[180] MOMBAZET A. Le pharmacien d'officine face au patient dialysé. Réalisation d'un outil de formation destiné à l'équipe officinale. [En ligne]. Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy – Université : Université Henri Poincaré, 2010.

Disponible sur :

http://www.scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA_T_2010_MOMBAZET_A_NNE.pdf(consulté le 08/03/2011).

[181] HAUTE AUTORITE DE SANTE. Guide – Affection de longue durée. Néphrologie chronique grave. [En ligne]. Disponible sur :

<http://www.has->

[sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald_19_nephropathie.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald_19_nephropathie.pdf)

(consulté le 08/03/2011).

[182] MARTENS F. Appréciation de l'effet de la L – carnitine sur les posologies d'érythropoïétine chez l'hémodialysé chronique terminale. [En ligne]. Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy – Université : Université Henri Poincaré, 2009.

Disponible sur :

<http://www.scd.uhp->

[nancy.fr/docnum/SCDPHA_T_2009_MARTENS_FREDERIC.pdf](http://www.scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA_T_2009_MARTENS_FREDERIC.pdf)

(consultée le 08/03/2011).

[183] MRABET Y. Hemodialysis-en.svg. [En ligne]. Disponible sur :

<http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Hemodialysis-en.svg> (consulté le 08/03/2011).

[184] Dialyse péritonéale. [En ligne]. Disponible sur :

<http://www.soc-nephrologie.org/pages/fourchette/14.html> (consulté le 08/03/2011)

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ❖ D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
- ❖ D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

- ❖ De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- ❖ Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

أقسم بالله

- ❖ أن أراقب الله في مهنتي
- ❖ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ❖ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ❖ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ❖ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ❖ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

تعديل جرعة السل لدى مرضى داء السل

دراسة بإثر رجعي بجناح أمراض الكلي- غسيل الكلي-
زراعة الكلي بالمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

السيدة : ليلى الكرش
المزودة في: 05 فبراير 1986 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: غسيل الكلي- علاج السل- تعديل الجرعة- وصفات غير مناسبة - رصد العلاج الدوائي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: غالي العراقي أستاذ في الأمراض الصدرية
مشرف	السيد: يحيى الشراح أستاذ في علم الصيدلة
	السيد: مولاي العباس فوزي أستاذ في علم الصيدلة
	السيد: مصطفى الوناس أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة
أعضاء	}