

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

ANNEE: 2014

THESE N°: 53

**PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE
MULTI-RESISTANTE AU MAROC
EXPERIENCE DE L'HOPITAL MOULAY YOUSSEF**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Sofia BAINA
Née le 17 Janvier 1988 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Tuberculose multi-résistante – Anti-tuberculeux – Prise en charge.

JURY

Mr. J. E. BOURKADI

Professeur de Pneumo-phtisiologie

PRESIDENT

Mme. J. BENAMOR

Professeur de Pneumo-phtisiologie

RAPPORTEUR

Mme. M. SOUALHI

Professeur de Pneumo-phtisiologie

Mme. R. ZAHRAOUI

Professeur de Pneumo-phtisiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْحَقَّ

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء

من كل واء و سقم



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur 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
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie - Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie



Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Janvier, Février et Décembre 1987
Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie



Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie



Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie



Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie



Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation



Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia

Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie



Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah

Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique



Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAQUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila

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

(mise en disposition)

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie



Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima

Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie



Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *

Hématologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique



Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamy
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam

Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation



Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTÉROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation



Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Radiologie
Neuro-Chirurgie
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicace

A mon très cher papa,

A celui qui m'a aidé à découvrir « le savoir » un trésor inépuisable.

A celui avec qui je ne cesse d'apprendre tous les jours, une vraie école de la vie

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect que je te porte, de même que la reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour mon éducation, mon instruction et surtout mon bien être.

Tu as été et tu resteras le meilleur des pères, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Tu es un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et qui continues à le faire sans jamais te plaindre.

J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas.

J'espère au moins que ce mémoire y contribuera ne serait ce qu'en partie.

Que dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

Je t'aime papou !!

*A ma tendre maman,
A la plus douce et merveilleuse de toutes les mamans.
A une personne qui m'a tout donné sans compter et à
qui je dois tous après dieu
A celle qu'on surnomme le médecin de la famille du
fait des longues et nombreuses nuits blanches passées à
veiller avec moi avant chaque examen.
A celle avec qui j'ai partagé des angoisses, des
moments de doute et qui a su trouvé la patience de
m'accompagner, de me réconforter et surtout de
m'encourager sans jamais se plaindre.
Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au
long de mes études.
Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te
procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse
te rendre un minimum de ce que je te dois.
Aujourd'hui c'est notre jour ma petite maman, j'espère
que tu trouveras dans ce travail un témoignage de ma
gratitude, de mon respect et surtout de mon amour
éternel. « Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je
suis devenu médecin... »*

Je t'aime maman

A mon très cher frère Ali,

A mon aîné, mon protecteur, ma moitié pendant mon enfance.

Tu as toujours su être là pour moi, même aux moments les plus difficiles.

Tu es et tu resteras toujours mon exemple, ma fierté, la lumière qui guidera mon chemin.

Je crois en toi car je sais qu'au fond de toi existe une personne ambitieuse, en gagée et surtout déterminée.

Merci de m'avoir supporté durant toutes ces journées et nuits de préparation (d'avoir regardé les images de la télé sans mettre le son... :D)

Je te dédie ce travail tout en espérant que tu puisses exceller à ton tour dans ta vie aussi bien professionnelle que personnelle.

Tu seras le meilleur des notaires !

Je t'aime !

A mon cher frère Youssef,

A mon Dabby, une personne unique au monde

A mon frère de sang et de cœur

*A celui avec qui j'ai partagé des moments de
fou rire et de folie surtout*

*Sans toi, la maison n'aurait pas sa chaleur et
sa gaieté*

Merci d'être toi, merci d'être là...

Je t'aime très fort

A la mémoire de mes grands parents,

« Le défunt Sidi Mohammed Rhazouani qui fut emporté le Vendredi 31 Décembre 1965 par la Tuberculose... »

« Le défunt Abdelkader Baina, que je n'ai pas eu l'honneur de connaître »

Que ce travail soit une prière pour le repos de votre âme.

Que dieu tout puissant vous accorde sa clémence et sa miséricorde.

Votre petite fille

A mon basidi et mes deux mamis,

*Pour votre amour, vos prières et vos encouragements
tous au long de ma vie.*

*Vous êtes une source inépuisable de sagesse et j'implore
Dieu tout puissant pour qu'il vous garde en bonne
santé et qu'il nous permette de profiter de votre
présence à nos cotés...*

*Il n'y a aucun mot qui suffit pour vous dire merci, je
vous aime énormément et je suis très fière d'être votre
petite fille.*

*En témoignage de mon amour et de ma grande
considération, je vous dédie mon travail qui n'est que
la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous
honorer.*

Je vous aime beaucoup...

A mon cher Saad,

*A l'homme de valeur que tu es,
Sans qui ce travail n'aurai jamais vu le jour
eeuuuuuuuhhhhh n'exagérons pas sans qui ce
travail aurai pris énormément de temps avant de
voir le jour.*

*A celui qui a sacrifié son énergie et son temps pour
m'aider à accomplir ce travail.*

*A celui qui m'a toujours soutenu, réconforté et
comprise (par moments :D)*

*Ta joie de vivre et ton sourire ont été pour moi le
meilleur des encouragements.*

*Tu es et tu resteras toujours ma source
d'inspiration et surtout ma fierté,*

*Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne
saurait exprimer l'estime que j'ai pour toi.*

*« Les grands hommes ne naissent pas dans la
grandeur, ils grandissent... »*

Merci pour tout



Remerciements

A notre maitre et président de thèse,

Monsieur le Professeur Jamal Eddine Bourkadi

*Professeur de l'enseignement supérieur de Pneumo-
Phtisiologie à la faculté de médecine et de pharmacie
de Rabat*

Chef de service de l'hôpital Moulay Youssef de Rabat

*Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse, et
vous nous avez donné de précieux conseils de
présentation et d'organisation. Nous vous en
remercions et vous témoignons notre profonde et
respectueuse reconnaissance.*

A notre maitre et rapporteur de thèse,

Madame le Professeur Jouda Benamor

*Professeur de l'enseignement supérieur de Pneumo-
Phtisiologie à la faculté de médecine et de pharmacie
de Rabat*

Chef de service à l'hôpital Moulay Youssef de Rabat

*Nous vous devons reconnaissance éternelle pour la
patience, la disponibilité, et la bienveillance dont vous
avez fait preuve pendant la longue préparation et
rédaction de cette thèse.*

*Votre compétence, votre rigueur et vos qualités
humaines exemplaires ont toujours suscité notre
admiration.*

*Veillez croire, chère maître, à l'expression de notre
grande admiration et notre profond respect.*

A notre maitre et juge de thèse,

Madame le Professeur Mouna Soualhi

*Professeur de l'enseignement supérieur de Pneumo-
Phtisiologie à la faculté de médecine et de pharmacie
de Rabat*

*Vous avez accepté de siéger dans notre jury. Nous
sommes sensibles à l'intérêt que vous avez porté à
notre travail.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour
la bienveillance et la gentillesse avec lesquelles vous
nous avez accueillis.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous
exprimer notre admiration et notre profond respect.*

A notre maitre et juge de thèse,

Madame le Professeur Zahraoui Rachida

*Professeur de l'enseignement supérieur de Pneumo-
Phtisiologie à la faculté de médecine et de pharmacie
de Rabat*

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous tenons à vous exprimer notre gratitude pour la
bienveillance et la modestie avec laquelle vous nous
avez accueillis.*

*Votre présence au sein de notre jury constitue pour
nous un grand honneur.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous
exprimer notre estime et notre profond respect.*



Sommaire

Sommaire

Abréviations :.....	37
Introduction :.....	2
Objectif du travail.....	4
Matériel et méthodes	5
1. Type et cadre de l'étude :	5
2. Critères d'inclusion des cas :	5
3. Procédure de collecte des données :	5
4. Analyse statistique :	6
Résultats.....	7
1. Résultats globaux :	7
A. Caractéristiques socio-démographiques des patients :.....	7
B. Habitudes toxiques :.....	13
C. Terrain des patients :.....	13
D. Histoire des épisodes antérieurs de Tuberculose :	15
E. Caractéristiques radio-cliniques :.....	17
F. Bilan biologique :.....	22
G. Prise en charge et suivi des patients :	24
H. Suivi à court terme :	26
I. Suivi à long terme :	26
J. Effets secondaires :	27
2. Etude analytique :	29
Discussion.....	31
1. Définitions :.....	31
2. Histoire de la multi-résistance :	32
3. Mécanismes d'acquisition et de développement de la multi-résistance :.....	33
A. Anti-bacillaires dits de première ligne :.....	34
B. Anti-bacillaires dits de 2ème ligne :	37
4. Epidémiologie :	38
A. Dans le monde :.....	38

B. Au Maroc :.....	41
5. Diagnostic de la TB-MR :.....	41
A. Profil du patient :.....	41
B. Antécédents :.....	45
C. Clinique :.....	48
D. Radiographie pulmonaire :.....	49
E. Biologie :.....	49
6. Prise en charge thérapeutique :.....	55
A. Evaluation d'un cas de TB pharmaco-résistante :.....	55
B. Principes de base de la conception des schémas thérapeutiques :.....	57
C. Groupes de médicaments disponibles :.....	59
D. Protocoles thérapeutiques :.....	61
E. Posologie :.....	63
F. Durée du traitement :.....	64
G. Les résultats du traitement :.....	64
H. Effets secondaires des anti-bacillaires :.....	67
I. Chirurgie :.....	77
J. Médicaments d'appoint et traitements adjuvants :.....	78
K. Situations particulières :.....	79
L. Adhérence thérapeutique :.....	81
M. Perspectives d'avenir:.....	84
7. Prévention de l'émergence de la Tuberculose multi-résistante et de sa transmission :.....	87
A. Mesures administratives :.....	87
B. Mesures d'aménagement :.....	89
C. Protection respiratoire individuelle :.....	93
Conclusion :.....	97
Résumé.....	99
Bibliographie.....	103
Annexes.....	112

Table des figures

Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge.....	7
Figure 2 : Répartition selon le sexe des patients.....	8
Figure 3 : Répartition selon l'état matrimonial.....	9
Figure 4 : Répartition selon le niveau d'instruction.....	9
Figure 5 : Répartition selon le niveau socioéconomique.....	10
Figure 6 : Répartition selon la situation géographique.....	11
Figure 7 : Les habitudes toxiques des patients.....	13
Figure 8 : Profil sérologique HIV des patients.....	14
Figure 9 : Répartition des patients selon les antécédents.....	14
Figure 10 : Répartition selon le traitement antérieur.....	15
Figure 11: Répartition des patients selon les signes cliniques.....	17
Figure 12 : Répartition selon les types des lésions radiologiques.....	18
Figure 13 : Répartition selon l'étendue.....	19
Figure 14 : radiographie thoracique montrant des opacités excavées diffuses du poumon droit.....	19
Figure 15 : radiographie thoracique montrant un infiltrat et des bulles d'emphysème gauches.....	20
Figure 16 : radiographie thoracique montrant une grosse image cavitaire du poumon droit.....	20
Figure 17 : Radiographie thoracique montrant des opacités diffuses +/- excavées bilatérales.....	21
Figure 18 : radiographie thoracique montrant.....	21
Figure 19 : radiographie thoracique montrant c.....	22
Figure 20 : Répartition selon le résultat de l'antibiogramme.....	23
Figure 21 : Répartition selon les types des régimes thérapeutiques reçus.....	24
Figure 22 : Répartition selon les résultats de traitement pour la région de Rabat, Salé Zemmour Zaer.....	26
Figure 23: Répartition selon les effets secondaires du traitement.....	28
Figure 24 : pourcentage des nouveaux cas de TB MR.....	39
Figure 25 : pourcentage des cas de TB MR chez des cas déjà traités pour Tuberculose.....	39
Figure 26: les pays ayant notifié au moins un cas de TB-UR en 2012.....	40
Figure 27 : prévalence du VIH chez les nouveaux cas de TB.....	40
Figure 28 : Cette photomicrographie montre des bacilles de M.Tuberculosis repérés par la méthode de coloration de Ziehl-Neelsen (grossissement 1000 x).....	51
Figure 29 : Mycobacterium tuberculosis en milieu LJ, avec une croissance caractéristique crémeuse, irrégulière, cireuse.....	52

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques des patients.....	12
Tableau 2: répartition des protocoles thérapeutique en fonction du traitement antérieur	25
Tableau 3 : analyse univariée et bivariée des patients MR.....	29
Tableau 4 : Conception d'un schéma thérapeutique contre la TB-MR.....	58
Tableau 5 : classification des antituberculeux de l'OMS.....	60
Tableau 6 : Posologie des médicaments de seconde.....	64
Tableau 7 : Résultats du traitement selon plusieurs études.....	66
Tableau 8 : Répartition des effets secondaires selon les molécules en cause.....	69
Tableau 9: répartition des effets secondaires selon les molécules incriminées et les modalités de prise en charge.....	76

Abréviations :

BK	: bacille de koch.
Cm	: Capréomycine.
Cs	: Cyclosérine.
CDTMR	: Centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires.
DELM	: Direction d'épidémiologie et de lutte contre les maladies.
DOTS	: Directly Observed Treatment Short-Course.
ED	: examen direct.
E ou Etb	: Ethambutol.
Eto	: Ethionamide.
H	: Isoniazide.
Km	: Kanamycine.
Lfx	: Levofloxacin.
M. tuberculosis	: Mycobacterium tuberculosis.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
PAS	: Para-amino salicylique.
PNLAT	: Programme National de Lutte Antituberculeuse.
R	: Rifampicine.
S	: Streptomycine.
TB-MR	: tuberculose multi-résistante.
TB-UR	: tuberculose ultra-résistante.
TPM+	: tuberculose pulmonaire à microscopie positive.
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine.
Z ou PZA	: Pyrazinamide.



Introduction

Introduction :

La tuberculose ignore les frontières, elle est l'une des principales maladies infectieuses, responsable de décès, de souffrances et d'appauvrissement.

Elle représente l'une des menaces majeures de santé publique dans le monde et une importante cause de mortalité évitable dans la population adulte.

Malgré la disponibilité d'un traitement curatif et un vaccin largement utilisé, l'OMS estime qu'approximativement un tiers de la population mondiale est infectée par *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent étiologique de la tuberculose, et qu'environ 2 millions de personnes en meurent chaque année.

La compréhension de l'épidémiologie de la tuberculose et les actions de contrôle de la maladie ont été, récemment, compliquées par l'émergence de bacilles tuberculeux résistants aux antibiotiques et par la synergie fournie par la co-infection avec le VIH.

L'ampleur de l'épidémie mondiale et le taux de mortalité exigent une action urgente et efficace. Chaque pays devrait concevoir une stratégie thérapeutique appropriée en fonction des données de surveillance de la pharmacorésistance disponibles et de la fréquence de l'utilisation des antituberculeux dans le pays.

Le traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR) est considéré aujourd'hui comme une composante essentielle des standards internationaux pour les soins de la tuberculose, et est en voie d'être intégré dans la stratégie DOTS (Directly Observed Treatment Short-course – traitement de brève durée sous observation directe) de lutte antituberculeuse. Cependant, contrairement aux programmes DOTS, le traitement de la TB-MR est complexe et onéreux, et requiert des compétences et des ressources considérables.

Les résultats thérapeutiques varient selon le type de protocole suivi, les anti-bacillaires utilisés, les résistances dans chaque pays et sans oublier l'impact des caractéristiques liées aux patients sur l'évolution de la maladie.

Objectif du travail

Décrire le profil épidémiologique, radio-clinique, bactériologique, les modalités de prise en charge et les résultats préliminaires du traitement des patients hospitalisés pour MR-TB au service phtisiologie de l'Hôpital Moulay Youssef de Rabat.

Cette étude nous permet également d'avoir une approche sur les régimes standardisés des tuberculoses multi-résistantes suivies au Maroc.

Matériel et méthodes

1. Type et cadre de l'étude :

Ce travail est basé sur une étude descriptive et rétrospective des modalités de prise en charge des patients hospitalisés à l'HMY pour prise en charge de Tuberculose multi-résistante depuis Novembre 2011 à Décembre 2013.

Les patients ayant fait objet de l'étude sont initialement hospitalisés pendant 1 à 3 mois avant d'être envoyés pour prise en charge aux Centres De Traitement de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires (CDTMR) régionaux.

2. Critères d'inclusion des cas :

Les patients sont hospitalisés pour suspicion de Tuberculose multi-résistante sur des arguments :

- Epidémiologiques : Notion de contagé récent d'un patient MDR.
- Bactériologiques avec résultats d'antibiogrammes.
- Evolutifs : Echec d'un traitement antérieur.

3. Procédure de collecte des données :

Une fiche d'exploitation (annexe 1) a été établie initialement à partir des dossiers des patients.

Elle regroupe :

- les données socio-démographiques, cliniques, bactériologiques et thérapeutiques relatives au traitement du ou des épisodes antérieurs de leur maladie.
- les données cliniques, biologiques, radiologiques et les résultats de la culture du BK et de l'antibiogramme au moment du diagnostic de la Tuberculose MDR.

Les paramètres appréciés au cours du traitement de la tuberculose MDR se basaient sur les données de la clinique, la bactériologie (ED et culture de BK) et le devenir des patients sous traitement.

Dans certains cas, les informations ne figuraient pas dans le dossier médical des patients, nous avons donc contacté la direction d'épidémiologie et de lutte contre les maladies au sein du ministère de la santé pour un complément d'informations auprès des CDTMR régionaux qui s'occupaient du suivi et de la prise en charge ultérieure de ces patients.

4. Analyse statistique :

Toutes les données ont été enregistrées anonymement pour assurer la confidentialité des patients. L'analyse a été réalisée à l'aide du Logiciel SPSS version 10.0 en deux étapes :

- Une analyse uni-variée permettant de calculer la moyenne, l'écart-type des variables quantitatives et les proportions pour les variables qualitatives.
- Une analyse bi-variée basée sur le test Khi 2 pour la comparaison des données qualitatives.

Le seuil de signification a été fixé à 5%.

Résultats

1. Résultats globaux :

Soixante-quatorze patients ont été hospitalisés au service de phtisiologie à l'hôpital Moulay Youssef pour prise en charge de Tuberculose multi-résistante et mis sous traitement.

A. Caractéristiques socio-démographiques des patients :

- Age :

La tranche d'âge de nos patients varie entre 14 ans et 72ans avec une prédominance de la tranche d'âge active de 20 à 40 ans qui représentait 65%. L'âge moyen de nos patients était de 35 ans.

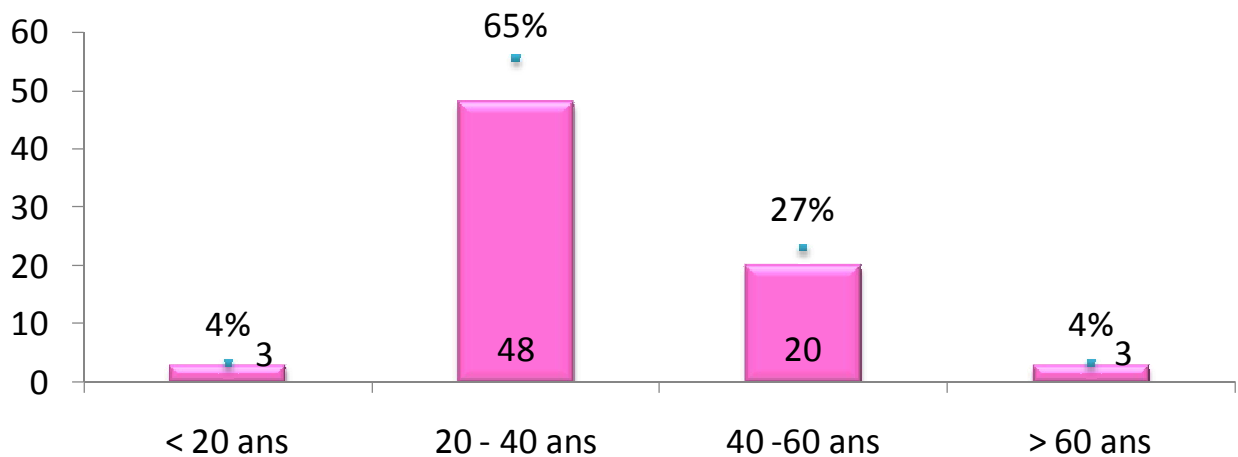


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge

- **Genre:**

Le sexe masculin était prédominant avec 63 cas (85%) alors que le sexe féminin ne représentait que 11 cas (15%). Nous n'avons retrouvé aucune grossesse évolutive ni allaitement au sein chez nos patientes.

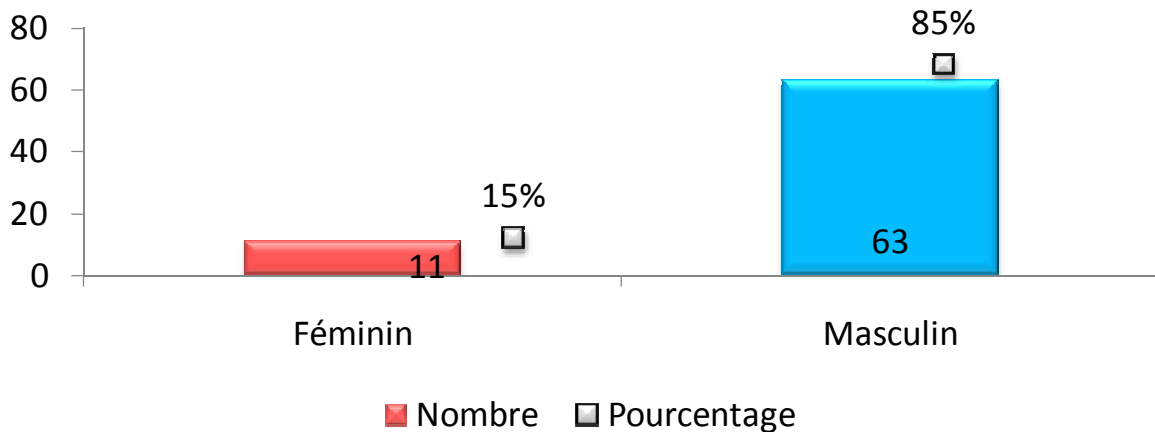


Figure 2 : Répartition selon le sexe des patients

- **Etat matrimonial :**

Nous avons noté 43% de cas de patients célibataires contre 51% de cas de patients mariés.

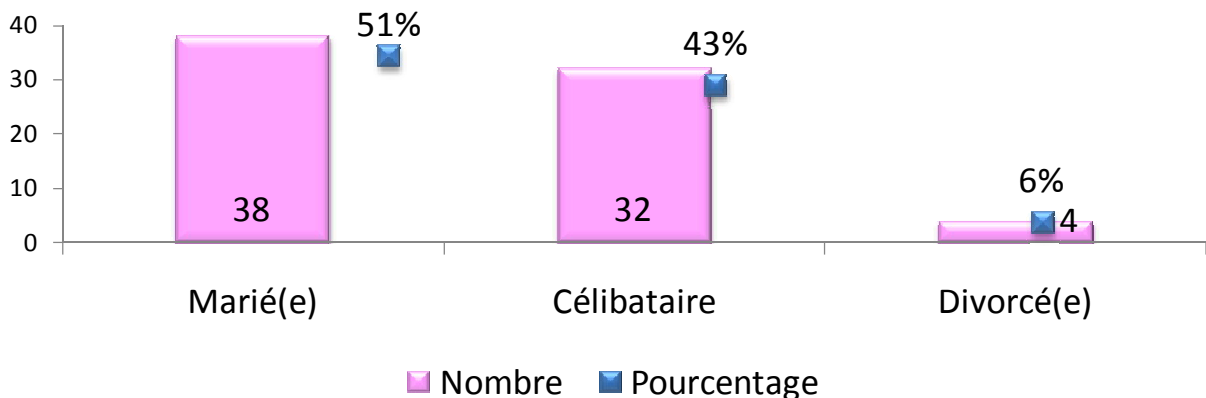


Figure 3 : Répartition selon l'état matrimonial

- **Niveau d'instruction :**

Le niveau d'instruction secondaire représentait 48% des cas, contre 42% pour le niveau primaire et 5% pour le niveau universitaire avec le même taux pour les analphabètes.

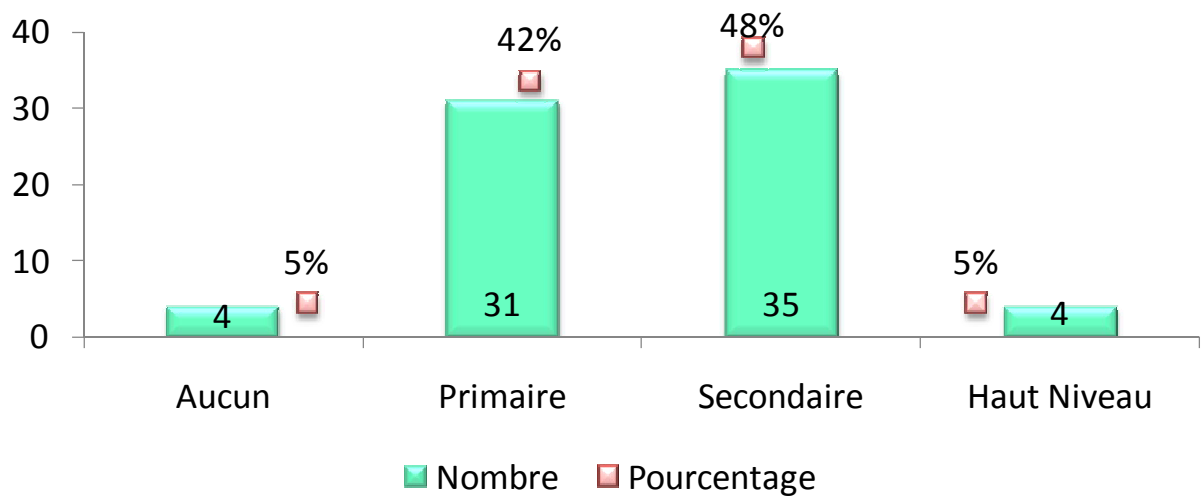


Figure 4 : Répartition selon le niveau d'instruction

- **Niveau socio-économique :**

La plupart de nos patients avaient une situation sociale précaire. 43 patients (58%) étaient sans emploi.

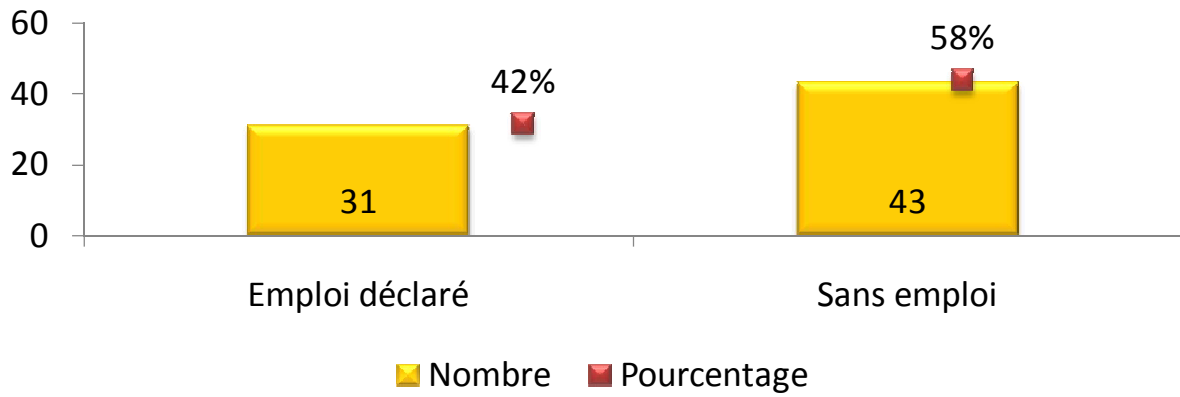


Figure 5 : Répartition selon le niveau socioéconomique

- ***Situation géographique :***

Le tiers des patients habitaient la région de Rabat Salé Zemour Zaer avec (13% à Rabat, 11% à Salé, 6% à Témara et 4% à Khemisset). Le reste des patients sont adressés des différentes villes du Royaume (11% à Meknès, 6% à Kelaat Seraghna...).

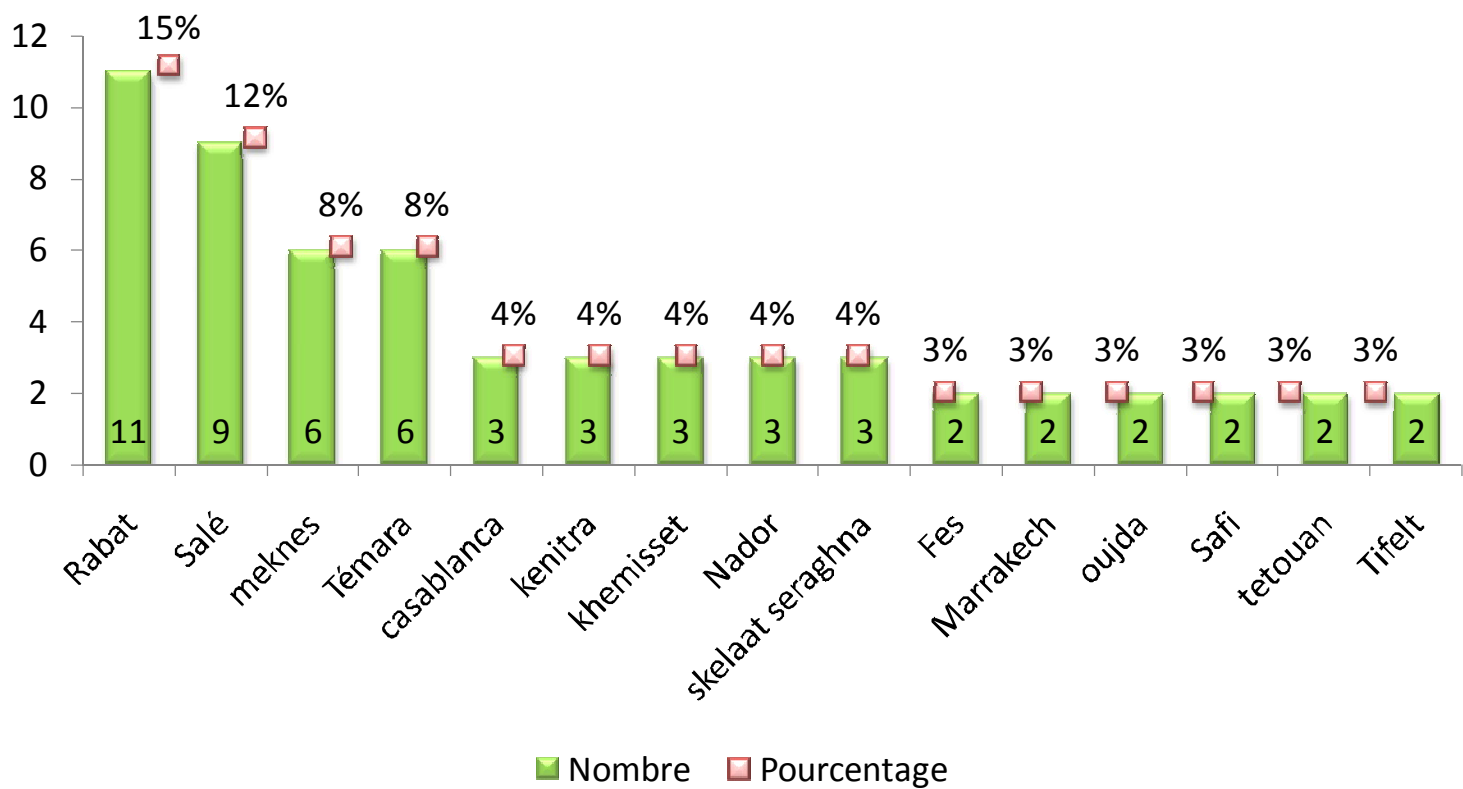


Figure 6 : Répartition selon la situation géographique

		Total	Pourcentage
Genre	H	63	85%
	F	11	15%
Age	-20 ans	3	4%
	20 à 40 ans	48	65%
	40 à 60 ans	20	27%
	> 60 ans	3	4%
Origine géographique	Rabat	11	15%
	Salé	9	12%
	Témara	6	8%
	Meknès	6	8%
	Autres villes	42	57%
Etat matrimonial	Célibataire	32	43%
	Marié	38	51%
	Divorcé	4	6%
Niveau d'instruction	Analphabète	4	5%
	Primaire	31	42%
	Secondaire	35	48%
	Haut niveau	4	5%
Profession	Sans emploi	43	58%
	Déclaré	31	42%

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques des patients

B. *Habitudes toxiques :*

Le tabagisme était retrouvé chez 34 patients (46%), par ailleurs l'alcoolisme et le cannabisme étaient retrouvés respectivement chez 8 et 11 patients représentant (11%) et (15%). L'association tabac, alcool et cannabis était notée chez 4 patients (5%), l'association tabac et cannabis chez 10 patients (13,5%), l'association tabac et alcool chez 8 patients (10%).

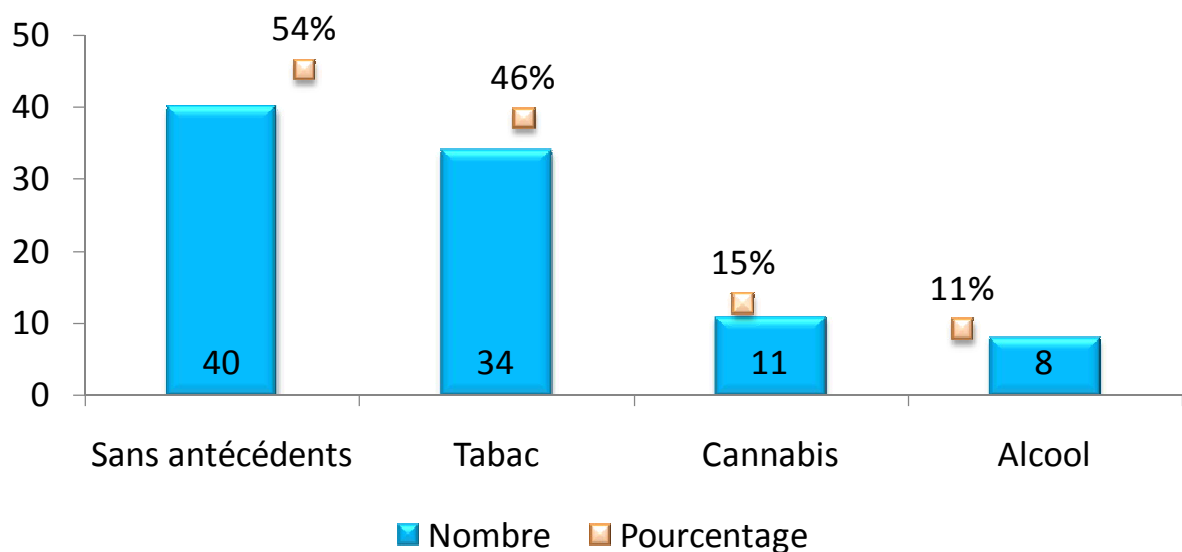


Figure 7 : Les habitudes toxiques des patients

C. *Terrain des patients :*

Quatre-vingts des patients étaient sans antécédents pathologiques particuliers.

Les antécédents pris en compte dans le cadre de cette étude :

- ***VIIH :***

La sérologie HIV était positive chez 7 patients représentant 9% des cas.

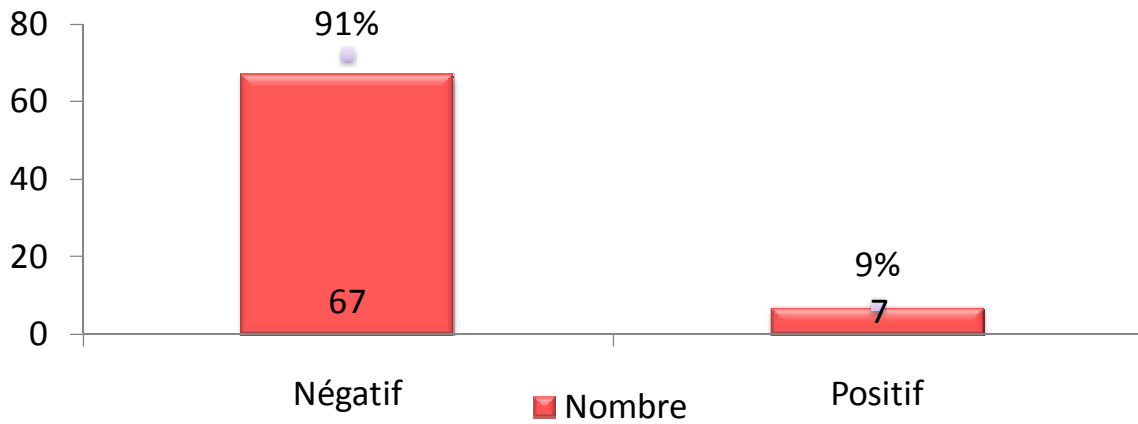


Figure 8 : Profil sérologique HIV des patients

- **Autres :**

Le diabète était présent chez 4 patients représentant 5% des cas.

La schizophrénie était enregistrée chez 2 patients représentant 3% des cas.

La sérologie HVB était positive chez 3 patients représentant 4% des cas.

La sérologie HVC était positive chez 2 patients représentant 3% des cas.

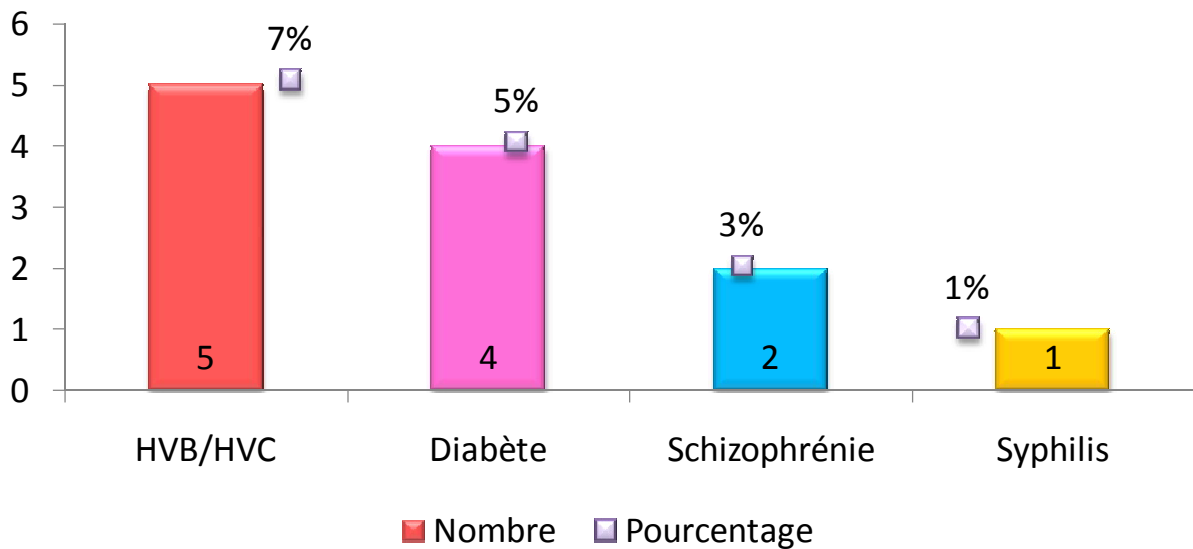


Figure 9 : Répartition des patients selon les antécédents

D. Histoire des épisodes antérieurs de Tuberculose :

Quatre-vingt-seize pourcent de nos patients avaient déjà reçu un traitement antérieur que nous avons subdivisé en 3 groupes. Les protocoles thérapeutiques étaient représentés par SRHZE chez 35 patients (47%) représentant le groupe A, KOZET chez 24 patients (33%) représentant le groupe B, RHZE chez 8 patients (15%) représentant le groupe C et RHZ chez un seul patient représentant le groupe D.

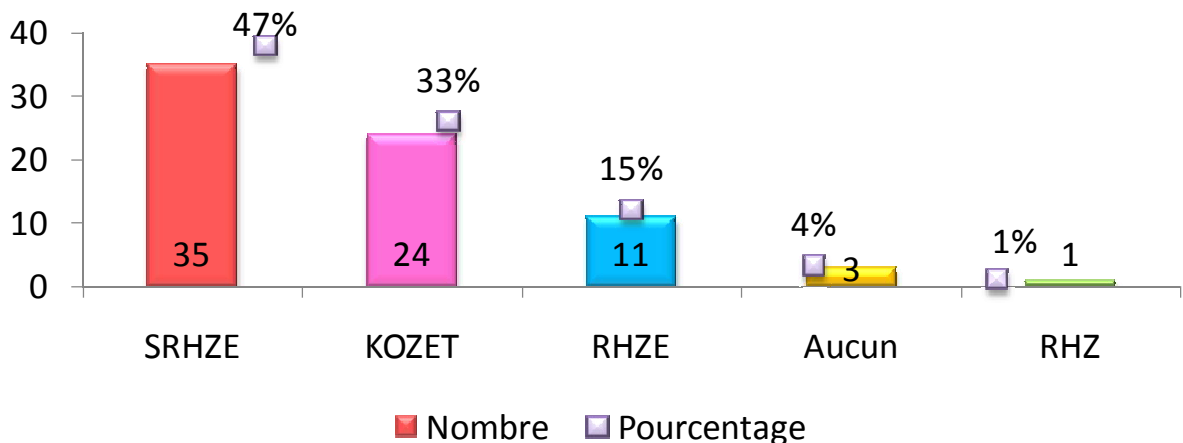


Figure 10 : Répartition selon le traitement antérieur

- **Dans le groupe A :**

Les patients ayant fait l'objet d'un échec de retraitement pour TPM+ par SRHZE représentent 32% :

- 70% de ces patients ont reçu SRHZ comme premier schéma thérapeutique et chez qui on a ajouté ensuite l'Ethambutol seul selon les recommandations du guide de la LAT. A noter que ces patients ont déjà présenté dans 65% des cas un échec thérapeutique, 12% ont abandonné leur traitement à plusieurs reprises et 23% une rechute après avoir été déclarés guéris.

- Dans 30% des cas, ces patients ont reçu RHZE comme schéma thérapeutique selon les recommandations du guide de la LAT et chez qui on a ajouté ensuite de la Streptomycine seule.

A noter que ces patients ont déjà présenté un échec de traitement dans 43% des cas, 14% des patients ont abandonné leur traitement et 43% ont rechuté après être déclaré guéri chez 43% des cas.

Les patients ayant fait l'objet d'un échec de traitement pour TPM+ par SRHZE représentent 3%.

Le reste des patients (12%) ont interrompu leur traitement.

- ***Dans le groupe B :***

Les patients ayant fait l'objet d'un échec de retraitement de KOZET pour TPM+ représentent 9% :

- 85% de ces patients ont reçu SRHZ comme primo traitement puis SRHZE après abandon ou échec de ce dernier et ensuite ils ont été mis sous KOZET et cela après un échec du traitement chez tous ces patients.
- 15% de ces patients ont reçu RHZE comme primo traitement puis SRHZE après un échec de ce dernier et ensuite ils ont été mis sous KOZET et cela après un échec de traitement chez tous ces patients.

Les patients ayant fait l'objet d'un échec de traitement de KOZET pour TPM+ représentent 14%.

Le reste des patients (10%) ont interrompu leur traitement.

- ***Dans le groupe C :***

Les patients ayant fait l'objet d'un échec de retraitement de RHZE pour TPM+ représentent 9% :

- Tous ces patients ont reçu RHZE comme premier traitement et chez qui ce traitement a été prolongé suite à un échec ou à un abandon du traitement.

A partir de 2011, selon les dernières recommandations du guide de la LAT le RHZE représentait le traitement de référence pour les TPM+.

Les patients ayant fait l'objet d'un échec de traitement de RHZE pour TPM+ représentent 3%.

Le reste des patients (3%) ont interrompu leur traitement.

E. Caractéristiques radio-cliniques :

Concernant les signes fonctionnels rapportés par nos patients, nous avons noté la présence d'une fièvre non chiffrée accompagnée de sueurs nocturnes dans 44% des cas, un amaigrissement dans 47% des cas et une toux chronique avec des expectorations dans 52% des cas. Des épisodes d'hémoptysie et une asthénie ont été rapporté respectivement par 23% et 41% des patients.

A l'examen physique de nos patients, nous avons retrouvé des râles ronflants dans 67% de cas et un syndrome d'épanchement dans 10% des cas.

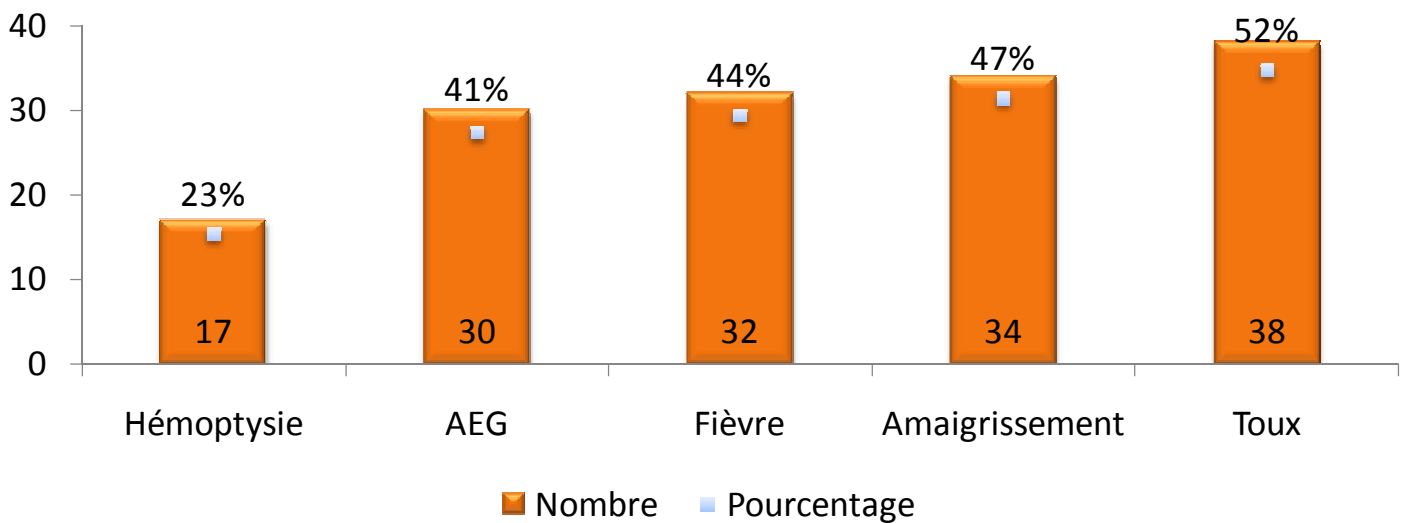


Figure 11: Répartition des patients selon les signes cliniques

- La radiographie thoracique avait montré des opacités associées à des excavations dans 36% des cas, des opacités dans 35% des cas, des excavations dans 11% des cas et une miliaire chez un patient.
- Les lésions radiologiques étaient bilatérales dans 58% des cas et unilatérales dans 42% des cas.

Les anomalies retrouvées à la radiographie thoracique sont à type d'opacités associées à des excavations dans 36% des cas, les opacités alvéolaires sont retrouvées dans 35% des cas, des excavations notées dans 11% des cas, des infiltrats dans 9% des cas et une miliaire chez un seul patient.

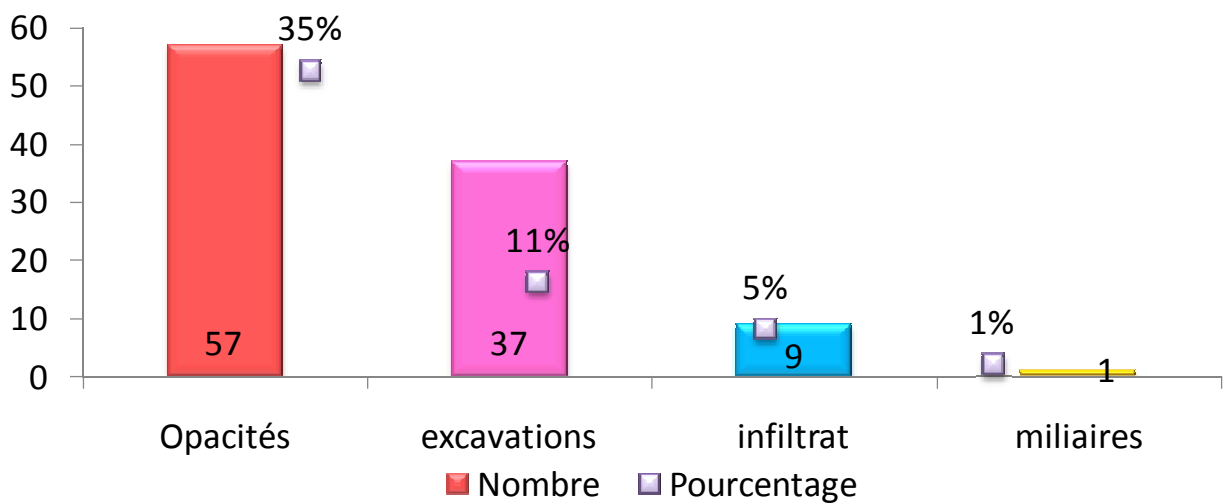


Figure 12 : Répartition selon les types des lésions radiologiques

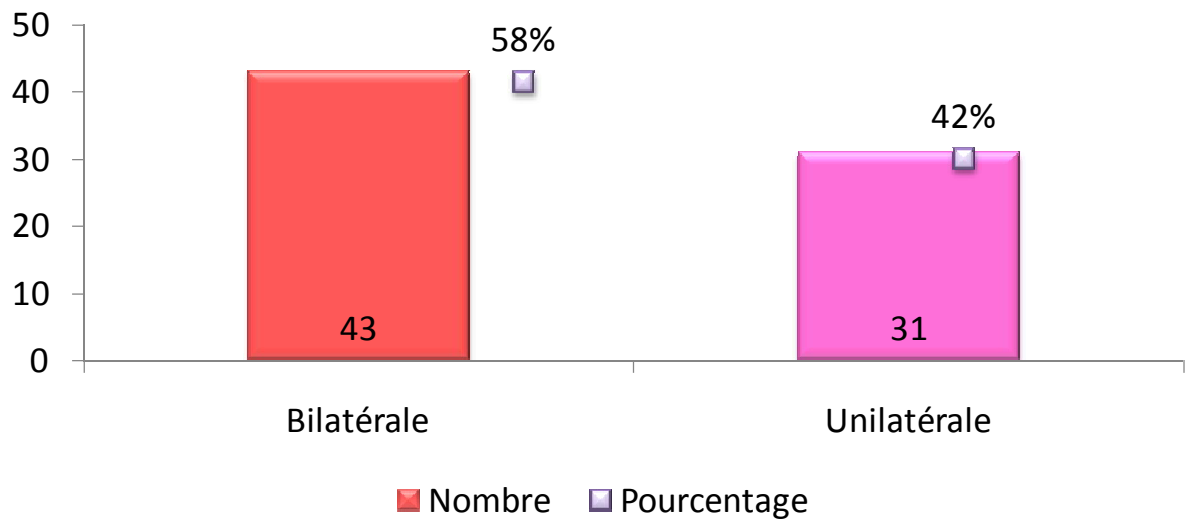


Figure 13 : Répartition selon l'étendue

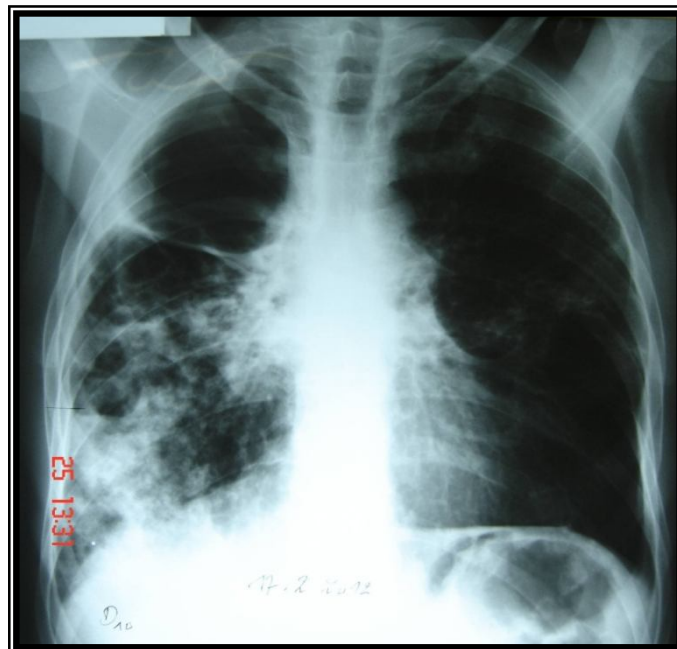


Figure 14 : radiographie thoracique montrant des opacités excavées diffuses du poumon droit

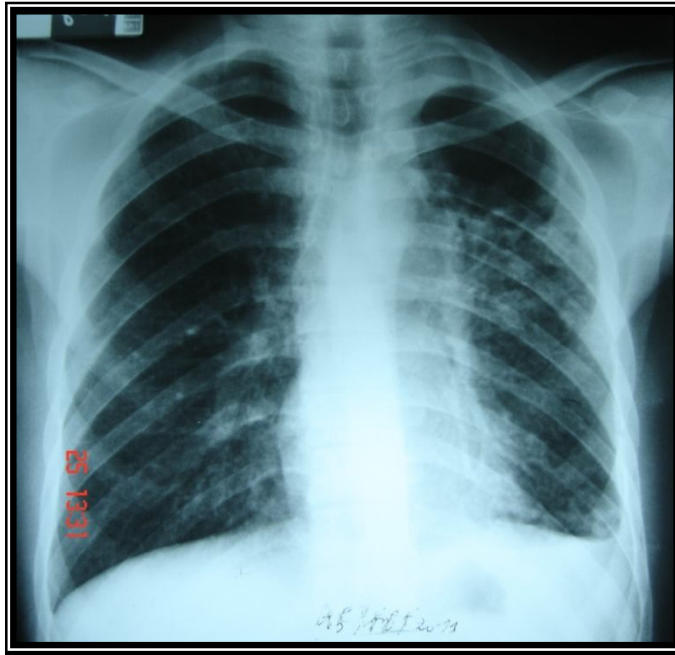


Figure 15 : radiographie thoracique montrant un infiltrat et des bulles d'emphysème gauches

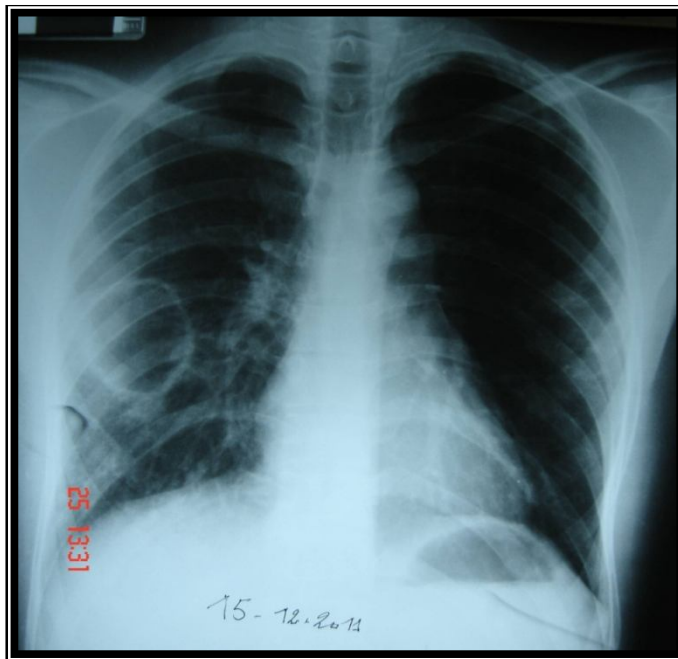


Figure 16 : radiographie thoracique montrant une grosse image cavitaire du poumon droit

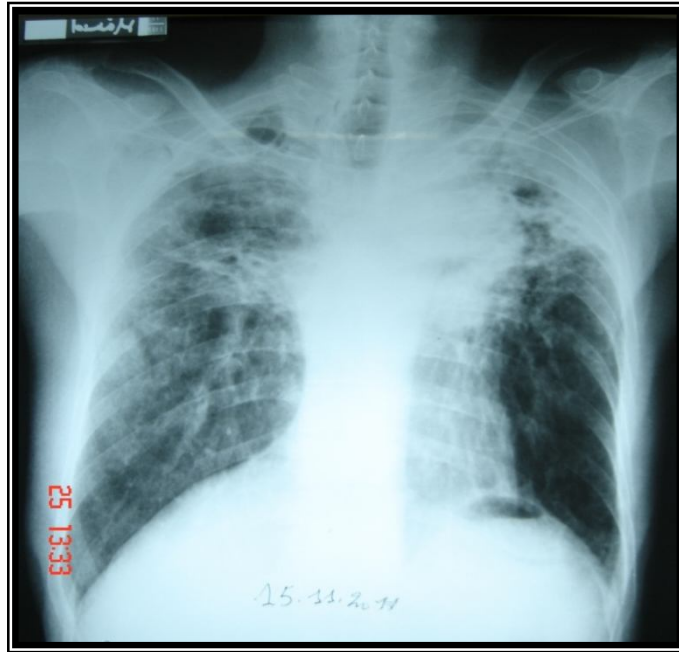


Figure 17 : Radiographie thoracique montrant des opacités diffuses +/- excavées bilatérales

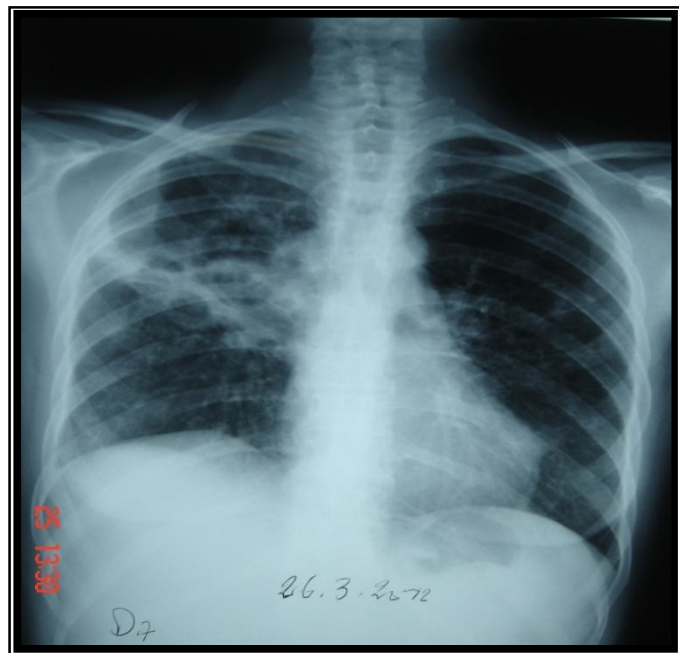


Figure 18 : radiographie thoracique montrant opacité excavée du poumon droit et un infiltrat du poumon gauche

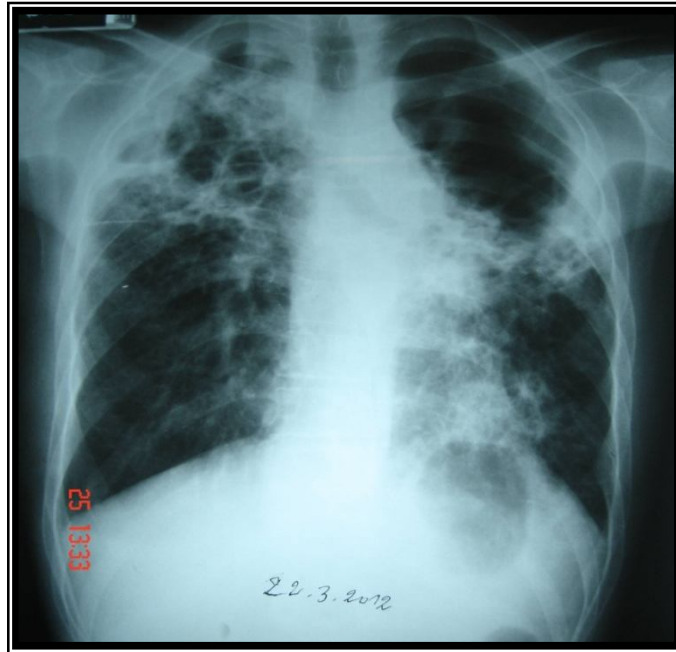


Figure 19 : radiographie thoracique montrant cavités bilatérales multiples

F. Bilan biologique :

- *Examen bactériologique :*

Examen direct du BK :

La recherche de BK à l'ED était réalisée chez tous les patients avec un résultat positif chez 100% des cas.

Culture :

La culture était réalisée chez 62% des patients. Cette dernière était positive chez tous ces patients.

- *Antibiogramme (méthode classique) :*

Le test de sensibilité était réalisé chez tous les patients selon la méthode indirecte après culture sur milieu spécifique de Lowenstein-Jensen.

- La résistance à RH était retrouvée chez 16 patients représentant 22% des cas.
- La résistance à RHS était retrouvée chez 13 patients représentant 18% des cas.
- La résistance à RHSE était retrouvée chez 9 patients représentant 12% des cas.

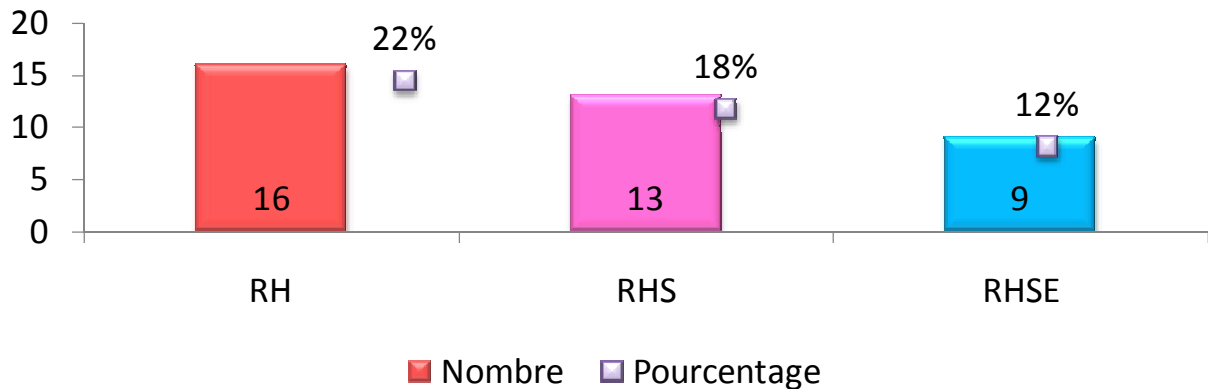


Figure 20 : Répartition selon le résultat de l'antibiogramme

- **Biologie moléculaire :**

Le test GeneXpert a été réalisé chez 6 patients objectivant une résistance à la Rifampicine.

Le test de Hain n'a été réalisé que chez un seul patient objectivant une résistance à la Rif et l'INH.

- **Sérologie VIH :**

La sérologie VIH était faite systématiquement chez tous les patients, cette dernière était positive chez 5 patients (6%), 2 autres patients avaient une sérologie positive mais ces derniers étaient connus VIH.

- **Glycémie :**

La glycémie faisait partie du bilan biologique initial de tous les patients. Aucun cas de diabète n'a été découvert au cours de l'hospitalisation.

Quatre de nos patients étaient déjà connus diabétiques et sous traitement.

G. Prise en charge et suivi des patients :

Nos patients ont reçu plusieurs protocoles thérapeutiques dont Cm-Cs-Lfx-PAS-Vit B6 dans 34%, Km-Cs-Lfx-PAS-Eto-VitB6 dans 18% des cas, Km-Cs-Lfx-Eto-Etb-PZA-Vit B6 dans 15% et Km-Cs-Lfx-PZA-Etb-VitB6 dans 8% des cas. Le reste 24% ont reçu d'autres types de traitement.

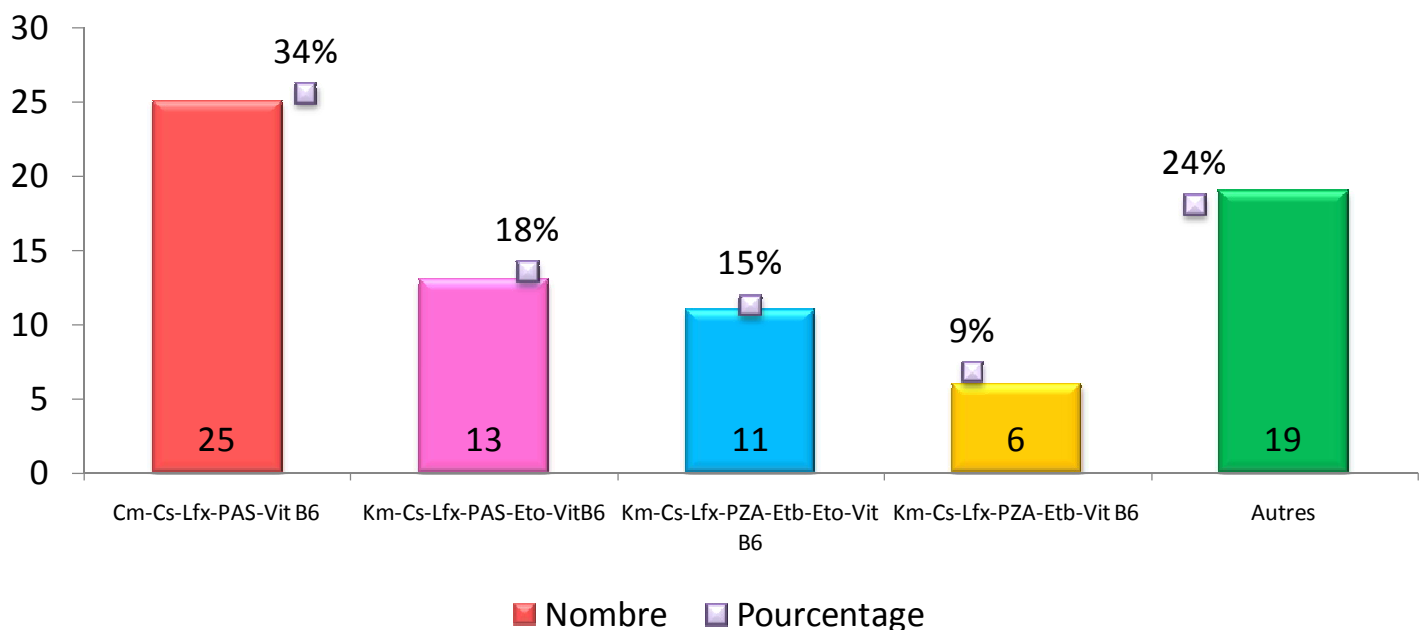


Figure 21 : Répartition selon les types des régimes thérapeutiques reçus

Les autres protocoles prescrits sont :

- Km-Cs-Lfx-PAS-Etb-Vit B6 dans 3% des cas.
- Km-Cs-Lfx-PZA-Etb-Eto-Vit B6 dans 3% des cas.
- Cm-Cs-Lfx-Eta-PZA-Vit B6 dans 3% des cas.
- Cm-Cs-Lfx-Eto-PAS-Vit B6 dans 3% des cas.
- Cm-Cs-Lfx-PAS-PZA-Vit B6 dans 1% des cas.

- Cm-Lfx-PAS-Etb-Vit B6 dans 1% des cas.
- Etb-Lfx-PAS-PZA- AMOX-Vit B6 dans 1% des cas.
- Km-Cs-Etb-PZA-VIT B6 dans 1% des cas.
- Km-Cs-Lfx-Eta-PAS-PZA-Vit B6 dans 1% des cas.
- Km-Cs-Lfx-Eto-PZA- Vit B6 dans 3% des cas.
- Km-Cs-Lfx-Eto-PZA-PAS-Vit B6 dans 1% des cas.
- Km-Cs-Lfx-PAS-PZA-Vit B6 dans 1% des cas.
- Km-Cs-Lfx-Pza-Etio-PAS-Vit B6 dans 1% des cas.
- Km-PAS-Etb-PZA-Lfx-Vit B6 dans 1% des cas.

Schéma thérapeutique	Traitement antérieur	Nombre de cas	Pourcentage
Cm-Cs-Lfx-PAS-Vit B6 34%	KOZET	15	65%
	RHZE	2	9%
	SRHZE	6	26%
Km-Cs-Lfx-PAS-Eto-VitB6 18%	SRHZE	11	84%
	RHZE	1	8%
	KOZET	1	8%
Km-Cs-Lfx-Eto-Etb-PZA-Vit B6 15%	SRHZE	5	56%
	RHZE	2	22%
	RHZ	1	11%
	Aucun	1	11%
Km-Cs-Lfx-PZA-Etb-VitB6 9%	SRHZE	3	50%
	RHZE	2	33%
	Aucun	1	17%

Tableau 2: répartition des protocoles thérapeutique en fonction du traitement antérieur

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'un traitement chirurgical.

H. Suivi à court terme :

Au cours de l'hospitalisation, une amélioration clinique a été notée chez tous les patients avec une prise de poids chez 20%. Par ailleurs à la sortie tous les BK étaient négatifs excepté chez 3 patients sortis contre avis médical dont un qui était agonisant.

I. Suivi à long terme :

Concernant les résultats du suivi et du traitement des patients au près des CDTMR, nous avons pu recueillir les informations des patients de la région de Rabat.

Nous avons noté un taux d'abandon dans 27%, un taux de décès dans 20%, un taux de guérison dans 7%, un taux d'échec dans 13%, un taux de transfert de 13% et un taux de perdu de vue de 20%.

Pour les autres régions, nous avons sollicité l'aide du service d'épidémiologie et des maladies respiratoires.

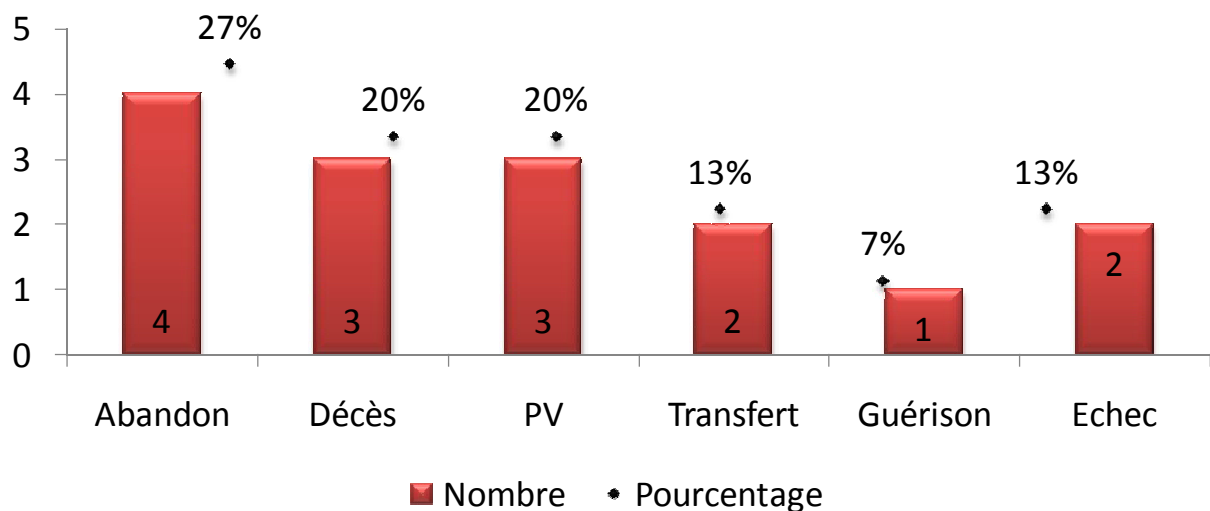


Figure 22 : Répartition selon les résultats de traitement pour la région de Rabat, Salé Zemmour Zaer

J. Effets secondaires :

L'étude des dossiers objectivaient quelques effets secondaires. Ces derniers se sont améliorés par arrêt du traitement en cause ou seulement par traitement symptomatique.

- Un seul patient avait présenté une insuffisance rénale au cours de laquelle il a dû arrêter son traitement.
- Des troubles digestifs ont été rapportés par 10 patients représentant 14% des cas.
- Des paresthésies ont été rapportées par 5 patients représentant 7% des cas.
- Des cas de surdité ont été rapportés par 5 patients représentant 7% des cas.
- Des hypoacusies ont été rapportées par 4 patients représentant 5% des cas.
- Des troubles hématologiques ont été rapportés par 15 patients représentant 20% des cas.
- Des manifestations cutanées à type de rush ou de prurit ont été rapportées par 9 patients représentant 12% des cas.
- Des arthralgies et des myalgies ont respectivement été rapportées par 7 patients représentant 9% des cas.
- Des myalgies ont été rapportées par 5 patients représentant 7% des cas
- Seulement 2 cas de psychose et une hypothyroïdie ont été notés.

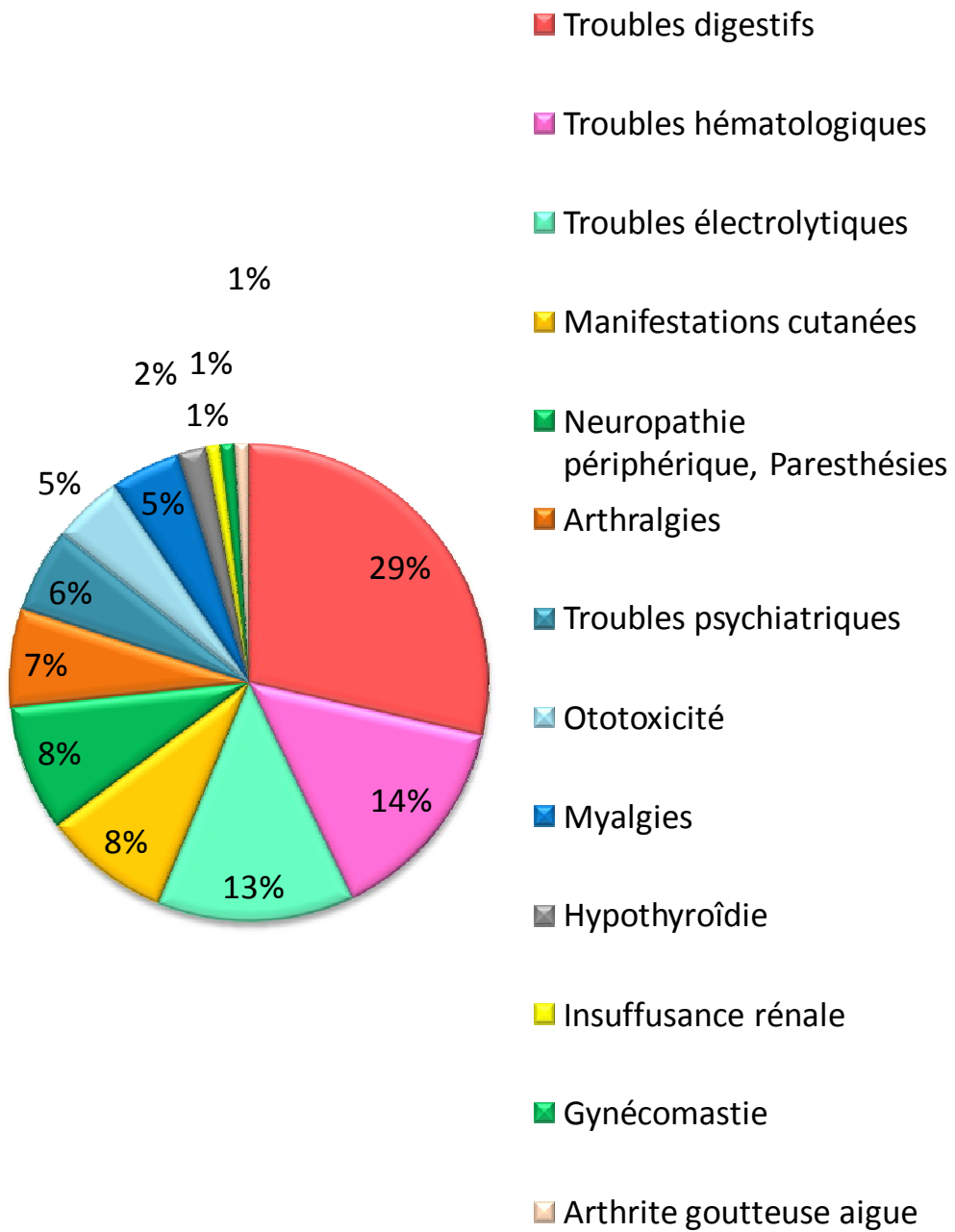


Figure 23: Répartition selon les effets secondaires du traitement

2. Etude analytique :

Nous avons réalisé une étude statistique tenant compte des paramètres socio-démographiques, des habitudes toxiques, de l'état matrimonial, du statut HIV, des résultats de l'antibiogramme, des effets secondaires, de la notion de traitement antérieur et du suivi de ce dernier.

	Analyse Univariée	Analyse Multivariée Abandon
Paramètres	Pvalue Signification asymptotique (bilatérale)	Pvalue Signification asymptotique (bilatérale)
Age	0,165	0,218
Sexe	0,852	0,954
Origine	0,638	0,786
Profession	0,675	0,732
Niveau d'instruction	0,988	0,59
Etat matrimonial	0,685	0,595
Tabac	0,52	0,987
Alcool	0,725	0,69
Cannabis	0,219	0,46
Statut HIV	0,198	0,238
Traité ou non	0,04	0,508
Suivi du traitement	0	0
Traitement reçu	0,229	0,683
Etendue	0,452	0,371
Antibiogramme	0,7	0,199
Abandon	0	-
Effets Secondaires	0,633	0,633
Antécédents	0,704	-

Tableau 3 : analyse univariée et bivariée des patients MR

- Dans notre analyse univariée, seuls la notion de traitement antérieur, d'abandon et de suivi thérapeutique sont des facteurs influant le résultat thérapeutique.
- L'analyse bivariée, seul le suivi du traitement s'est avéré influant.

Discussion

L'apparition d'une résistance aux anti-tuberculeux et, en particulier, de TB à bacilles multi-résistants (TB-MR), est devenue un problème de santé publique majeur dans plusieurs pays et un obstacle à l'efficacité de la lutte antituberculeuse dans le monde.

La surveillance de la résistance aux anti-tuberculeux fait partie des recommandations pour les programmes nationaux de lutte antituberculeux. Le taux de résistance secondaire ou acquise est l'indicateur direct et immédiat de la performance de ces programmes.

En revanche, la résistance primaire, reflète la transmission de souches résistantes à travers les ans et donc utilisée pour l'évaluation à long terme d'un programme de lutte anti tuberculeuse.

1. Définitions :

On distingue plusieurs types de résistance :

- *La résistance primaire :*

Elle correspond à toute résistance enregistrée si des tests de sensibilité (TDS) sont pratiqués avant le début du premier traitement antituberculeux du patient ou pendant moins d'un mois. Il s'agit alors de patient infecté par des bacilles résistants aux anti-bacillaires.

- *La résistance secondaire ou acquise :*

Elle correspond à une résistance dans le cadre d'un test de sensibilité (TDS) répété après un TDS en faveur de sensibilité aux anti-bacillaires et dans le cas où les tests génétiques confirment qu'il s'agit de la même souche de bacille.

Cette résistance serait la conséquence de la sélection de mutants résistants aux anti-bacillaires lors de traitements mal conçus, mal surveillés ou mal suivis.

- ***La Multi-résistance :***

Une souche de Mycobactérie est dite « multi-résistante » si son profil associe une résistance à la fois à la Rifampicine et l'Isoniazide quels que soient les résultats pour les autres anti-bacillaires.

- ***La Poly-résistance :***

Une souche de Mycobactérie est dite « poly-résistante » si son profil associe une résistance à deux anti-bacillaires de première intention ou plus, à l'exclusion de l'Isoniazide et la Rifampicine simultanément.

- ***La résistance extensive ou Ultra-résistance :***

Une souche de Mycobactérie est dite « ultra-résistante » si elle présente à la fois une multi-résistance en plus d'une résistance au moins à une Fluoroquinolone et à un agent injectable de 2ème ligne : Kanamycine, Amikacine, Capréomycine.

2. Histoire de la multi-résistance :

La résistance à l'égard des médicaments antituberculeux est récente, puisqu'elle est apparue il y a juste 60 ans avec le développement des médicaments anti-tuberculeux. Pendant des décennies, le problème a été identifié dans des zones localisées, chez des patients traités dans des centres de référence au sein de pays industrialisés. Avec la découverte de la Rifampicine (RMP) en 1966 et l'expansion de son utilisation entre 1970 et 1990, chez les patients qui étaient déjà porteurs de souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes à l'Isoniazide (INH) sont apparues des souches résistantes à la RMP [1].

Ce fut le début d'un problème progressivement croissant, la tuberculose à germes multi-résistants aux médicaments, qui a atteint des proportions épidémiques dans certains pays.

Au cours des deux dernières décennies, en raison d'un mauvais usage des médicaments actifs contre la tuberculose, particulièrement les Fluoroquinolones (FQ) et les médicaments de deuxième ligne, la résistance s'est étendue vers la TB à germes ultra-résistants. Cette progression graduelle vers l'épidémie actuelle a commencé il y a 15 ans seulement, dans la deuxième moitié de l'année 1990, et elle ne s'est pas étendue d'une façon uniforme dans le monde. Alors que la situation est vraiment inquiétante dans de nombreuses régions, d'autres sont à peine atteintes et peuvent n'avoir jamais eu à faire face à des niveaux épidémiques de TB-MR [1].

Il est d'une importance cruciale de reconnaître les facteurs individuels et collectifs responsables de l'hétérogénéité de la distribution mondiale de la résistance aux médicaments et d'identifier ces populations à haut risque afin de pouvoir élaborer les stratégies les mieux appropriées au dépistage de ces cas.

3. Mécanismes d'acquisition et de développement de la multi-résistance :

La pharmacorésistance de la tuberculose résulte de la sélection de mutants résistants dans la population bactérienne, suite à l'élimination des bacilles pharmaco-sensibles par les médicaments anti-tuberculeux.

Le problème est fortement exacerbé par des traitements inadéquats, comme une monothérapie directe ou indirecte, c'est-à-dire la prise d'un seul anti-tuberculeux ou de plusieurs médicaments à des concentrations trop faibles. Les bacilles pharmaco-sensibles sont rapidement éliminés et les mutants résistants peuvent ensuite se multiplier.

Le *Mycobacterium tuberculosis* a la capacité de muter de façon spontanée, lente mais continue, pour donner naissance à des organismes mutants résistants. Ce phénomène naturel est déterminé par la génétique et varie d'un médicament à l'autre.

En principe, il n'existe aucun lien entre la localisation chromosomique de la résistance aux différents médicaments.

Par conséquent, la multi-résistance spontanée est extrêmement rare. Par exemple, la probabilité qu'une mutation aboutisse à une résistance à l'Isoniazide est de 10^{-6} , tandis qu'elle est de 10^{-9} pour la Rifampicine [2].

La probabilité d'une résistance spontanée à la fois à l'Isoniazide et à la Rifampicine est donc le produit des deux probabilités, soit 10^{-15} . Comme la probabilité de la présence de mutants naturellement résistants est très faible, une forte charge bactérienne (par exemple dans les cavernes pulmonaires) est donc nécessaire pour que des souches de TB-MR apparaissent.

En théorie, pour le traitement d'un nouveau cas de tuberculose, l'association Isoniazide-Rifampicine devrait suffire à empêcher la sélection de mutants résistants. Cependant, il est possible que le malade soit infecté par des bacilles déjà résistants à l'Isoniazide (résistance primaire). Dans ce cas, l'administration combinée d'Isoniazide et de Rifampicine équivaut à l'administration de Rifampicine en monothérapie et risque d'entraîner la sélection de mutants résistants à la Rifampicine.

A. Anti-bacillaires dits de première ligne :

- Isoniazide :

De nombreuses mutations ont été mises en évidence, mais deux seulement sont à l'origine des principales résistances en clinique. Ces mutations sont utiles en pratique pour détecter rapidement les résistances par PCR [3] [4].

La mutation ou les délétions partielles du gène *katG* impliqué dans la transformation de l'INH en produit actif qui donne un niveau de résistance élevée (CMI > 10 µg/ml).

La mutation du gène *inhA* impliqué dans la synthèse des acides gras qui se traduit par une résistance de bas niveau (CMI > 0,2 mais < 1 µg/ml). Cette résistance est croisée avec celle de l'Ethionamide. Des mutations sur d'autres gènes ont été mises en évidence, mais leur implication dans la résistance n'a pas été formellement prouvée. Il s'agit du gène *ahpC* qui code pour une hydro-peroxyde reductase, du gène *ndh* codant pour la NADH deshydrogenase, le gène *kasA* codant pour une ketoacyl ACP réductase ainsi que des gènes *mabA*, *furA*, *mshA*. Cependant, toutes ces mutations n'expliquent pas toutes les résistances observées, il existe donc encore des mécanismes inconnus [5].

- ***Rifampicine :***

La résistance est liée à des mutations du gène *rpoB* codant la sous-unité de l'ARN polymérase. Ces mutations se trouvent dans une région 81 pb du gène. Les mutations en position 531, 526 et 516 sont les plus fréquentes et donnent une résistance de haut niveau (CMI > 32 µg/ml), celle-ci est croisée pour toutes les Rifamycines.

Des mutations spécifiques en 511, 516, 518 et 522 sont associées à un bas niveau de résistance et dans ce cas la souche peut être sensible à la Rifabutine [4].

- ***Pyrazinamide :***

Les mutations du gène *pncA* codant la Pyrazinamidase seraient le mécanisme principal de la résistance au Pyrazinamide [6].

Ces mutations sont très variées, incluant substitutions, délétions et insertions de nucléotides mais n'expliquent pas toutes les résistances, on peut supposer qu'il existe d'autres mécanismes tels qu'une modification de la

cible. D'autre part, la difficulté des tests phénotypiques pour rechercher la résistance explique peut-être aussi le manque de corrélation avec la biologie moléculaire.

- ***Ethambutol*** :

La mutation est liée à des mutations du gène *embB* et occasionnellement *embC*. D'autres mutations sont situées en amont de l'opéron *embABC*. Il a été montré que le niveau de résistance était très différent selon l'acide aminé substitué. Cependant, 35 % des souches résistantes à bas niveau (CMI < 10 µg/ml) n'ont pas de mutation, ce qui suggère qu'il existe d'autres mécanismes de résistance [7].

- ***Aminoglycosides*** :

La résistance est le plus souvent liée à la modification de la cible. Pour la streptomycine, il s'agit le plus souvent d'une mutation du gène *rpsL* de la protéine ribosomale conférant un haut niveau de résistance. On peut trouver aussi des mutations du gène *rrs* de l'ARN 16S. Cependant, 30 % des souches résistantes essentiellement à bas niveau restent de mécanisme inconnu. Récemment il a été décrit dans des souches de bas niveau de résistance une mutation dans le gène *gidB* codant pour une méthyltransferase et pour d'autres un efflux. La résistance à la streptomycine n'est pas croisée avec celle de la Kanamycine et Amikacine.

En ce qui concerne la Kanamycine et Amikacine, la résistance est croisée. Elle est de haut niveau et liée essentiellement à la mutation du gène *rrs*. Il a été décrit que quelques souches étaient résistantes à la Kanamycine mais sensibles à l'Amikacine.

La Capréomycine, peptide macrocyclique apparente aux aminosides présente une résistance croisée avec la Kanamycine et Amikacine lorsque la mutation porte sur le gène *rrs*. La résistance pourrait être liée en plus pour la Capréomycine à une mutation du gène *tlyA* qui code pour une méthyltransferase.

Des résistances croisées variables peuvent être observées entre Kanamycine, Amikacine, Capréomycine et Viomycine, ceci est lié en partie aux mutations multiples qui peuvent se trouver dans une même souche dans le gène *rrs*.

B. Anti-bacillaires dits de 2ème ligne :

- Fluoroquinolones :

La résistance acquise est due dans la majorité des cas à une mutation du gène *gyrA*, dans le domaine QRDR, de nombreux codons sont concernés [8]. De façon beaucoup plus rare, il a été décrit des mutations sur le gène *gyrB*.

En général, le haut niveau de résistance nécessite les mutations concomitantes sur *gyrA* et *gyrB*.

Un nouveau mécanisme de résistance lié à *MfpA* a été identifié. Les résistances pour lesquelles aucune mutation n'est mise en évidence pourraient être liées à une imperméabilité.

- Thioamides : Ethionamide et Thiacétazone :

La résistance est due à des mutations sur les gènes *etaA* et *ethA*. La mutation sur *inhA* confère une résistance à l'INH mais aussi à l'Ethionamide.

- Cycloserine-PAS :

Pour la Cyclosérine comme pour le PAS, les modes d'action et de résistance sont encore mal connus cependant quelques points ont été décrits. En ce qui concerne la Cyclosérine, un des mécanismes de la résistance implique la surexpression des gènes *alrA* et *ddl* codant respectivement pour la D-alanine racemase et D-alanine ligase [9].

Pour l'acide Para-amino salicylique, la résistance serait due à une mutation du gène *thyA* codant pour thymidilate synthétase qui intervient dans le niveau intracellulaire des folates.

4. Epidémiologie :

A. Dans le monde :

Bien que l'épidémie de tuberculose à germes multi-résistants (TB-MR) soit un problème récent, beaucoup d'études visant à mieux le comprendre ont démontré que son taux ne cesse de s'accroître. Ceci représente une réelle menace pour les pays, surtout en voie de développement, puisqu'elle est à la fois couteuse et difficile à traiter.

Les premiers foyers de TB-MR ont été identifiés dès la fin des années 1980 [10].

Aujourd'hui, ils sont présents dans toutes les régions du monde avec un nombre de cas, estimé à près d'un demi-million par année, et qui semble augmenter progressivement [10].

D'après les derniers recensements de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2013, le nombre de nouveaux cas de TB-MR dans le monde est estimé à 450 000 cas, seuls 84 000 cas ont été déclarés [10].

Les données provenant des enquêtes de résistance aux médicaments et de la surveillance continue chez les cas de tuberculose notifiés en 2012 laissent à penser que 3,6% des cas de tuberculose nouvellement diagnostiqués et 20% des cas précédemment traités seraient atteints d'une tuberculose MR [10].

Comme cela est présenté sur les figures 24 et 25, la proportion des cas de multi-résistance sur l'ensemble des cas de tuberculose varie selon les régions de 0 à 15 %. Si plus de la moitié des cas proviennent de Chine et d'Inde, les incidences les plus élevées se retrouvent en Europe de l'Est et en Asie Centrale où certains pays rapportent des incidences supérieures à 30% [10].

Ces proportions élevées expliquent en partie la lenteur des progrès réalisés dans ces pays pour atteindre l'objectif du Millénaire qui vise à réduire de

moitié la prévalence et le taux de mortalité de la tuberculose d'ici 2015 par rapport à leurs niveaux en 1990 [10].

Au total, 94 000 malades tuberculeux susceptibles de bénéficier du traitement de la tuberculose-MR ont été détectés en 2012: 84 000 avec une tuberculose-MR confirmée et plus de 10 000 avec une résistance à la Rifampicine décelée par le test Xpert MTB/RIF. Ce qui représente une augmentation de 42% par rapport à 2011. Les augmentations les plus importantes en 2011 et 2012 ont été observées en Inde, en Afrique du Sud et en Ukraine [10].

En 2012, le nombre de décès suite à la TB MR s'est élevé à 170 000 cas [10].

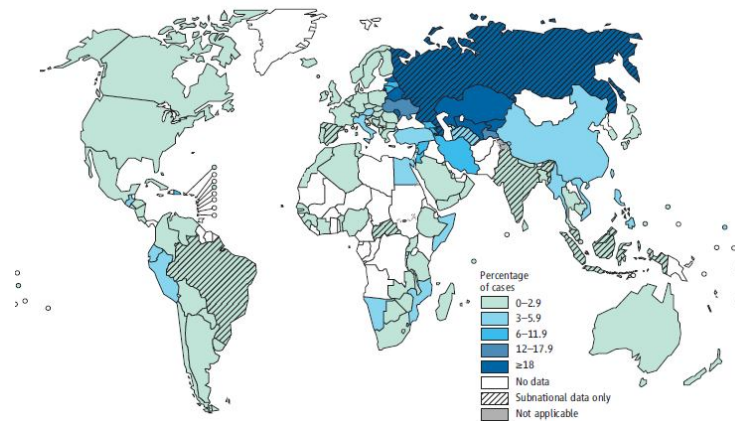


Figure 24 : pourcentage des nouveaux cas de TB MR

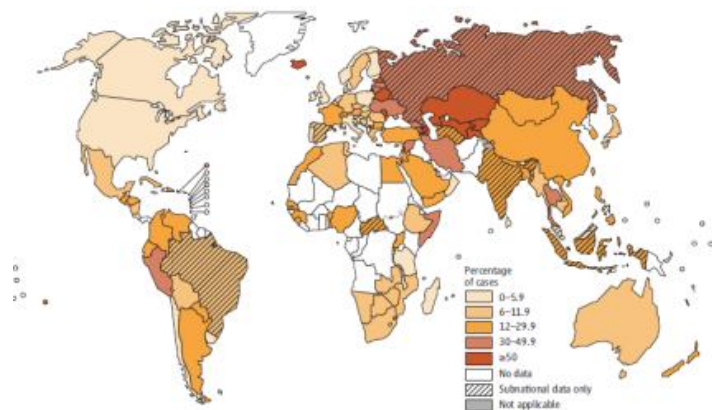


Figure 25 : pourcentage des cas de TB MR chez des cas déjà traités pour Tuberculose



Figure 26: les pays ayant notifié au moins un cas de TB-UR en 2012

L’OMS estime que la TB-MR est particulièrement fréquente dans les pays dans lesquels la prévalence du virus de l’immunodéficience humaine (VIH) et le taux de co-infection par le VIH sont élevés.

Au niveau mondial, seuls 48% des patients atteints d’une tuberculose-MR de la cohorte de cas détectés en 2010 ont été traités avec succès. Ce chiffre reflète les taux de mortalité élevés et l’impact des perdus de vue. Un taux de succès thérapeutique de 75% ou plus chez les patients présentant une tuberculose-MR a été obtenu par 34 pays sur 107.

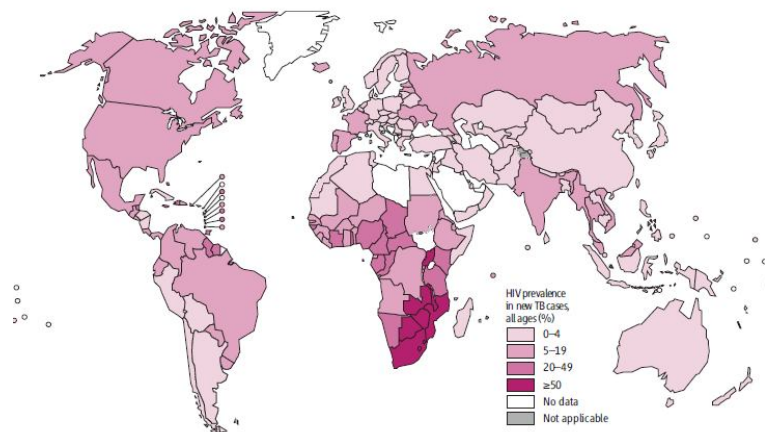


Figure 27 : prévalence du VIH chez les nouveaux cas de TB

B. Au Maroc :

Les données de la surveillance de routine dans le cadre du plan national de lutte anti tuberculeuse (PNLAT) indiquent qu'un pool d'environ 200 cas de tuberculose pharmaco résistante est en permanence sous traitement.

Par ailleurs, la proportion de multi-résistance parmi les nouveaux cas est la plus faible de tous les pays de la région EMRO ; ceci est en faveur de la bonne utilisation de la chimiothérapie anti-tuberculeuse dans la collectivité marocaine [11].

Selon le rapport de l'OMS de 2012, la TB-MR est estimée au Maroc à 0,48% (0,15-1,1%) des nouveaux cas et 12% (7,8% - 18%) des cas déjà traités pour tuberculose. Par ailleurs le nombre de patients traités pour TB-MR est de 138 cas [12].

5. Diagnostic de la TB-MR :

A. Profil du patient :

Selon plusieurs études [13] [14], le patient type ayant une TB-MR est le plus souvent un homme jeune âgé de 20 à 40 ans, fumeur et habitant dans la majorité des cas les grandes villes.

- Age :

L'étude menée par Ahui [15] en Côte d'Ivoire retrouve un âge moyen de 29ans avec des extrêmes de 21 et 39 ans. En effet, en Côte d'Ivoire les deux tiers de la population ont moins de 35 ans.

Plusieurs auteurs [13] [16] [17] [18] ont retrouvé une moyenne d'âge supérieure à celle rapportée en Côte d'Ivoire s'élevant respectivement à 33,37 ans ,36ans, 39,14 ans. Nos résultats rejoignent ceux retrouvés dans la littérature, l'âge moyen de nos patients était de 35ans.

Dans la série de Horo [13] ainsi que celle de Kouassi [21], la tranche d'âge de 20 à 40ans représentait 72% des patients.

Dans notre série la tranche d'âge de 20 à 40ans représente 65%.

La fréquence élevée de la TB-MR dans la population jeune et active est à l'image de l'épidémiologie de la maladie tuberculeuse en Afrique d'une manière générale, où la tuberculose est classiquement une maladie du sujet jeune actif à la différence des pays développés où elle sévit dans les populations à situation économique précaire [19] [20].

Malgré la prédominance de la tranche d'âge de 20 à 40ans, dans notre étude l'âge n'est pas statistiquement significatif ($P=0,165$).

- **Genre :**

Les résultats des études menées respectivement par Greffe [22] en France et Ahui [15] en Côte d'Ivoire retrouvent les mêmes résultats 75% d'hommes et 25% de femmes rejoignant ainsi les proportions rapportés par d'autres auteurs [13] [18] [21].

Dans une récente étude faite au CHU d'Antananarivo [23] les hommes représentaient 84%.

Cette nette prédominance masculine est le fait de leur plus grande mobilité les prédisposant à la contamination [19][20].

Cette donnée n'influe pas sur les résistances au traitement puisque la sensibilité des souches est la même chez les hommes et les femmes.

Dans d'autres études quoique présente, la prédominance masculine reste minime. Les séries de Nacef [24] en Algérie, de Gimmi [25] en Suisse et d'Ulmasova [26] en Uzbekistan retrouvent respectivement 54%, 57%, 56% d'hommes.

Au Royaume Uni, les résultats d'une étude menée par Anderson [27] ne retrouvent pas de prédominance significative avec un taux de 50,5% d'hommes.

Dans la plupart des études [19] [20] [23] [25] [26] y compris la notre, il existe une nette prédominance masculine.

Notre étude statistique montre que le genre n'influence pas le résultat du traitement de la TB-MR (P=0,852).

- ***Niveau socio-économique et démographique :***

Kouassi [21] rapporte que la plupart de ses patients (62 %) ont un niveau d'instruction inférieur ou égal au primaire, 32 % un niveau secondaire et 6 % supérieur.

L'étude menée en Côte d'Ivoire, Ahui [15] rapporte que les étudiants représentaient la couche socio-professionnelle la plus touchée avec 37,5 % des patients.

Dans notre série, 47% avaient un niveau d'instruction inférieur ou égal au primaire, 47% avaient un niveau d'instruction secondaire, 5% pour le niveau universitaire. Le taux d'analphabétisme au Maroc est estimé à 28% de la population âgée de 10ans et plus.

Les résultats des études menées en France par Greffe [22] et en Algérie par Nacef [24] montrent que leurs patients avaient une situation sociale précaire et présentent respectivement 69 % et 65% des patients étaient sans emploi ou avec un emploi instable non déclaré.

La plupart de nos patients avaient une situation sociale précaire et 58% étaient sans emploi.

Les résultats de notre étude statistique révèlent que ni la profession (P=0,675) ni le niveau d'instruction (P=0,988) n'influencent le résultat thérapeutique.

Ahui [15] rapporte que la plupart des patients résidaient dans les grandes villes, dans 75% des cas. Nos résultats sont similaires et montrent que plus de 90% de nos patients habitaient dans les grandes villes du royaume.

Ces caractéristiques de population atteinte de tuberculose multi-résistante sont rapportées par plusieurs auteurs. [13] [28] [29].

Ces données sont d'autant plus inquiétantes que cette population a un niveau d'instruction très bas. La prise en charge du traitement anti-tuberculeux nécessitant des explications et une éducation suffisante, ces niveaux peuvent constituer un véritable handicap à l'observance du traitement.

- ***Habitudes toxiques :***

Le tabagisme semble être un facteur de risque pour la tuberculose, indépendamment de la consommation d'alcool et d'autres facteurs de risques socio-économiques. La consommation de tabac multiplie par plus de deux fois et demie le risque de contracter la tuberculose [30].

L'étude d'Anderson[27] montre un taux de tabagisme de 12,2%.

Les résultats des études menées par Nacef [24] et Hamdi [31] retrouvent respectivement un taux de tabagisme actif très élevé de 61% et 83%.

Nos résultats retrouvent un taux de tabagisme dans 46% des cas.

Dans la série de Horo [13], l'intoxication alcool-tabagique n'était notée que chez 1,2% des patients, comparé à cette série le taux est plus important chez nos patients s'élevant à 11%.

Dans les études menées par Gimmi [25] et Anderson [27], le taux d'alcoolisme était respectivement de 10% et 7%. Nos résultats (11%) sont similaires et rejoignent ceux rapportés dans l'étude de Gimmi [25].

Dans notre série, les habitudes toxiques ne sont pas statistiquement significatives : tabac ($P=0,52$), alcool ($P=0,725$), cannabis ($P= 0,219$).

B. Antécédents :

- VIH :

L'implication du VIH dans la survenue de la multi-résistance a fait l'objet de plusieurs études. Pour la plupart des auteurs l'association entre les deux infections est significative [19].

La prévalence de la multi-résistance est de 4 à 12 fois plus élevée chez les sujets séropositifs que dans la population normale d'où l'intérêt du dépistage systématique [20].

Dans les pays en voie de développement, le VIH/sida est le facteur d'éclosion le plus important de la tuberculose [32][33].

Dans l'étude de Ahui [15], seul un patient était VIH-positif sous anti-rétroviraux. Les résultats des études menées par Horo [13] en Côte d'Ivoire et de Samo Gudo [21] retrouvent respectivement une prévalence de la sérologie VIH avec TB MR de 39,47 % et 36,9%.

Selon Kouassi [21], la tuberculose représente la première infection opportuniste au cours de l'infection à VIH en Afrique. C'est pourquoi la prise en charge doit être intégrée.

Aflolabi [34] rapporte à travers une étude menée au Bénin que 10,2% des patients avaient une sérologie positive pour le VIH.

Toutefois, comme dans d'autres études, la séroprévalence du VIH chez les patients tuberculeux est très élevée, ce qui indique qu'il est important d'encourager les patients TB à se faire tester pour le VIH Comme cela a été observé dans d'autres zones en développement. Certains auteurs n'ont trouvé aucune relation entre l'infection VIH et la résistance aux médicaments antituberculeux [35] [36].

Le statut VIH ne semble pas influencer la multi-résistance, ce qui est en accord avec certaines études [37], mais contraire à d'autres études américaines et françaises [38], [39].

Dans notre étude, le statut VIH n'influence pas le résultat thérapeutique (P=0,198).

- **Diabète :**

Le diabète, indépendamment des autres facteurs de risque, expose plus à la tuberculose multi-résistante. Il est probable que des troubles digestifs liés à la gastro parésie soient en cause, tout comme un dysfonctionnement des macrophages alvéolaires ou une perturbation du métabolisme de certains médicaments en milieu hyper glycémique [40].

Bashar [41] rapporte que 36% de leurs patients atteints de diabète et de tuberculose ont eu la tuberculose multi-résistante. Dans l'étude de Hamdi [30] à propos de 53 cas en tunisie, 28% des cas présentaient un diabète. Dans l'étude de Wang CS yang [42], Il semblerait que le diabète type 2 ait un effet négatif sur le résultat du traitement antituberculeux

Dans notre série seulement 5% des patients étaient diabétiques sans prédominance d'un type en particulier à noter que la prévalence moyenne du diabète au Maroc est de 9%,

- **Traitement antérieur :**

Toutes les études s'accordent à dire que la notion de traitement antérieur de la tuberculose est un facteur prédictif de multi-résistance. La relation entre l'éclosion de la TB multi-résistantes et le traitement antérieur est forte comme le montrent plusieurs auteurs [13] [14] [43].

Dans la série de Horo [13], 75% des patients avaient bénéficié d'un traitement antérieur avec RHZE dans 43% des cas. Rakotomizao [44] quant à lui rapporte un taux de 35%. Dans ce groupe de patients, les taux de TB-MR varient considérablement. La proportion dépend d'un certain nombre de facteurs, notamment de la mesure dans laquelle la Rifampicine a été utilisée. C'est pour cette raison que dans certains pays les taux de TB-MR sont faibles dans ce groupe [45] [46] alors que dans d'autres ils pourraient dépasser

80% [47] [48]. Dans notre étude, 15% des patients ont reçu RHZE comme traitement antérieur.

D'après l'étude de Caminero [1], les patients peuvent être classés en fonction des risques de résistance. Les patients qui ont présenté un échec du régime de Catégorie II de l'OMS après avoir reçu SRHZE sont susceptibles de souffrir de TB-MR dans plus de 85% des cas. [49], [50]

Dans son étude, EL Fadi [26] a rapporté que 25% des patients avaient reçu SRHZE alors que Rakotomizao [44] avait retrouvé un taux supérieur s'élevant à 65%. Nos résultats retrouvent que 47% des patients ont reçu ce traitement.

Par ailleurs le régime de retraitement par SRHZE a fait l'objet d'étude critique avec l'apport de consultants de l'OMS en Géorgie et vu le taux important d'échec et de constitution de tuberculose multi résistante (10% chez les nouveaux cas, 30% chez les cas déjà traités), il a été décidé de l'abandonner [51].

EL Fadi [52] rapporte à travers sa série que le régime 4KOZET/18OZET était prescrit dans tous les cas. Une autre étude transversale d'El Fadi [53] a noté que 75% des patients ont reçu 4KOZET/18OZET. Dans une étude similaire à l'hôpital Moulay Youssef de Rabat, Aniked [54] a rapporté que les protocoles KOZET et KOZET+E étaient prescrit respectivement dans 34% et 61% des cas. Dans notre série, 32% des patients ont reçu un traitement à base de KOZET.

Parmi les traitements antérieurs retrouvés dans la série de Horo [13], le RHZ représentait 32%. Alors que dans notre série, seul un patient en a bénéficié.

Concernant l'inobservance thérapeutique, Hamdi [30] et Horo [13] ont retrouvé respectivement des taux de 13,2% et 40% des cas. Alors que dans notre étude le taux est de 30%.

Dans notre analyse statistique, la notion de traitement antérieur influence le résultat thérapeutique (P=0,04).

- ***Psychoses :***

Les psychoses représenteraient quant à elles un facteur de risque dont le résultat serait l'abandon du traitement si ce dernier n'était pas bien supervisé et ceci participerait à la survenue de résistance au traitement. Dans notre étude 3% des patients souffraient de psychose.

C. Clinique :

L'examen médical constitue un élément essentiel de l'évaluation de tout patient. Il ne permet pas de confirmer ou d'exclure la TB MR mais peut fournir des informations précieuses sur l'état de santé général du patient et d'autres indications qui pourraient influencer sur sa prise en charge.

Dans la série de Nguyen [55], la fièvre et les sueurs nocturnes étaient rapportés dans 58% alors que chez nos patients la fièvre accompagnée de sueurs nocturnes était présente chez 44% des patients.

L'amaigrissement a été retrouvé chez 47% des cas rejoignant les résultats rapportés par la littérature [55] [22].

Dans l'étude de Nacef [24], l'hémoptysie représentait le symptôme le plus fréquent alors que dans notre série elle ne représentait que 23%.

Lors de l'examen clinique, les râles ronflants sont courants et on peut observer une matité à la percussion ou une respiration bronchiale accompagnée d'un sifflement localisé [27].

Selon l'étude de Nguyen, [55], l'auscultation a retrouvé la présence de râles humides dans 53% des cas. L'examen clinique de nos patients a retrouvé des râles ronflant dans 67% des cas et un syndrome d'épanchement dans 10% des cas.

D. Radiographie pulmonaire :

Les excavations des lésions radiologiques représenteraient un facteur de risque de la TB-MR du fait de la diminution de l'efficacité thérapeutique chez ces patients [31] [23].

Sung [56] et Park [57] ont rapporté respectivement 92,6% et 87,8% de lésions cavitaires associées à la multi-résistance. Dans les séries de Horo [13] et d'Ahui [15] les excavations représentaient respectivement 34,7% et 75%. Alors que dans notre série ces dernières représentaient 47% des cas.

Selon Ahui [15], les infiltrats représentaient 25% des cas alors que les clichés pulmonaires de nos patients montrent des infiltrats que dans 9% des cas.

Horo [13] et Ahui [15], relèvent à travers leurs études que les lésions pulmonaires étaient bilatérales dans respectivement 61% et 87,5% des cas

Dans notre étude, les lésions radiographiques étaient bilatérales dans 58% des cas. Dans notre série, l'étendue des lésions pulmonaires n'est pas statistiquement significatif ($P=0,452$) n'influençant pas le résultats thérapeutiques.

E. Biologie :

- Sérologie VIH :

Dans plusieurs études [13] [15] montrent que la sérologie VIH était proposée à tous les patients. Les résultats de l'étude menée par Kouassi au CHU de Cocody montrent que la sérologie VIH n'a été faite que dans 84% des cas [58].

A l'hôpital Moulay Youssef de Rabat, ce n'est qu'à partir de 2011 que le dépistage du VIH est devenu systématique. La sérologie VIH était faite chez 94% des patients mais cette dernière n'était positive que dans 9% des cas.

Il n'y a pas de relation statistiquement significative entre l'infection par le VIH et la résistance dans les nouveaux cas ni chez les patients traités antérieurement. (P = 0,198).

- ***Glycémie :***

Dans le cadre de notre étude, la glycémie faisait parti du bilan biologique standard. Elle était élevée chez 4 de nos patients, déjà connus diabétiques, par ailleurs, elle n'a pas objectivé de diabète chez le reste.

Pour nos patients, la glycémie n'a pas été un moyen de dépistage mais plutôt de contrôle, rejoignant ainsi les résultats rapportés par certains auteurs.

- ***Recherche de BK à l'ED :***

L'examen direct des prélèvements en microscopie après coloration de Ziehl-Neelsen permet la découverte de BAAR dans la moitié des cas environ. Cet examen peu coûteux et rapide permet une approximation quantitative du nombre de germes excrétés. Le délai d'obtention des résultats des microscopies ne devrait pas être supérieur à 48 heures.

Cet examen peut être le moyen le plus accessible pour le diagnostic dans les pays en voie de développement [59].

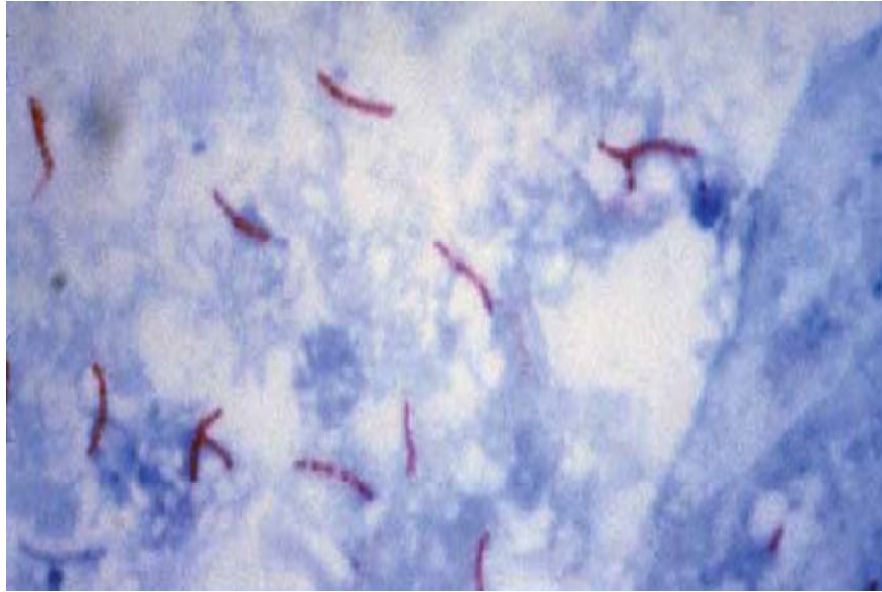


Figure 28 : Cette photomicrographie montre des bacilles de M.Tuberculosis repérés par la méthode de coloration de Ziehl-Neelsen (grossissement 1000 x)

En Côte d'Ivoire, Horo [13] et Ahui [15] ont respectivement trouvé que la recherche de BK à l'examen direct était positive chez 97,5% et 100% des patients rejoignant ainsi les résultats retrouvés dans l'étude de Sangaré Au Burkina Faso qui a rapporté un taux de 89,1% des cas [60].

Dans notre série, cette dernière était réalisée chez tous les patients avec un résultat positif chez 100% des cas.

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'un tubage gastrique.

- **Culture :**

La culture requiert une importance particulière dans la prise en charge des TB MR contribuant ainsi au diagnostic positif de la Tuberculose et à la surveillance de l'évolution des malades sous traitement permettant ainsi de prendre des décisions quant à la poursuite ou à l'arrêt de l'antibiothérapie.

Le taux de croissance des mycobactéries dépend fortement du milieu utilisé.

- En milieu liquide : La croissance est plus rapide et les cultures de M.Tuberculosis se positivent après 10 jours à quatre semaines en moyenne.
- En milieu solide (LJ) : quatre à huit semaines peuvent être nécessaires pour la croissance.



Figure 29 : Mycobacterium tuberculosis en milieu LJ, avec une croissance caractéristique crémeuse, irrégulière, cireuse

Dans l'étude d'Ahui [32] toutes les cultures réalisées ont permis d'isoler le Mycobactérium tuberculosis. En France dans la série de Sangaré [60] la culture était positive dans 85% des cas, ce taux est plus important comparé aux résultats retrouvés par Horo [13].et qui ne dépassent pas les 58% des cas.

Dans notre étude, la culture n'était retrouvée que chez 62% des patients. Cette dernière était concluante, vu qu'elle été positive chez tous les patients rejoignant ainsi les données de la littérature.

- ***Antibiogramme :***

Décrite par Canetti, Rist et Grosset [2], cette permet de dénombrer les colonies sur les différents milieux et de calculer ainsi le pourcentage de mutants résistants.

Sur le 1er isolat de M.Tuberculosis du patient sont testés les antibiotiques de 1ère ligne : l'Isoniazide, la Rifampicine, la Streptomycine, l'Ethambutol et la Pyrazinamide si la technique le permet.

Sur les souches multi-résistantes sont testés les antibiotiques de 2ème ligne : Amikacine, Fluoroquinolone, Ethionamide, Cyclosérine, PAS.

Les résultats de l'antibiogramme ne sont obtenus qu'après 3 à 6 semaines d'incubation soit 2 à 3 mois après la mise en culture du prélèvement.

Dans la série de Kouassi [21] la résistance à la Rifampicine et à l'Isoniazide était de 80%, El Fadi [52] retrouve une résistance à la Rifampicine et l'Isoniazide chez tous les patients. Par ailleurs dans la série de Bouznad [61], la résistance à l'Isoniazide, la Rifampicine et la Streptomycine était retrouvée dans 72 % des cas.

Dans notre série, 52% des résultats ont permis d'objectiver au moins une résistance à la Rifampicine et à l'Isoniazide. L'antibiogramme a été réalisé chez tous les patients.

Dans notre étude, les résultats du traitement ne varient pas selon les résultats de l'antibiogramme (P=0,7).

- ***Biologie moléculaire :***

A ce jour, la biologie moléculaire représente une des avancées majeures dans le diagnostic de la TB-MR et ce devant sa prévalence croissante ainsi que celle de la TB-UR.

Cette méthode permet de détecter des mutations au niveau des gènes impliqués dans la résistance aux anti-tuberculeux et ce par l'amplification du fragment d'ADN correspondant.

En pratique la détection moléculaire de la résistance à la Rifampicine est utilisée dans la recherche des souches multi-résistantes, cette résistance est généralement associée à celle de l'Isoniazide dans de nombreux pays où la mono-résistance à la Rifampicine reste très rare.

Test MTB-RIF Gene Xpert :

Le dernier test « Gene Xpert MTB/RIF » est un test entièrement automatisé qui permet de détecter simultanément le complexe Tuberculosis et la résistance à la Rifampicine permettant ainsi de fournir des résultats précis en moins de deux heures afin de pouvoir instaurer le même jour un traitement approprié au patient.

Ce test est basé sur des techniques de biologie moléculaire, permet de reconnaître certains antigènes de Mycobactérium tuberculosis et de tester les éventuelles mutations exposant au risque de résistance à la Rifampicine [17]. A ce titre, ce test est fortement recommandé par l'OMS comme test diagnostic initial chez les patients suspects de TB-MR [64].

D'après Drobniewski, la détection de la résistance à la Rifampicine avait une sensibilité de 98% et une spécificité : 99% [62].

Dans les résultats de Steingart KR [65] concernant la détection de la résistance à la Rifampicine (11 études, 2 340 participants), le test Xpert a obtenu une sensibilité globale de 94 % et une spécificité globale de 98 %. Ce dernier a aussi permis de faire la distinction entre la TB et les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) dans des échantillons cliniques avec une grande précision. Dans notre série, seul 8% des patients ont en bénéficiés avec un résultat similaire de résistance à la Rifampicine.

Test de Hain :

Le test de HAIN, dit Genotype Mycobacteria Direct Hain Lifescience permet d'identifier les différentes espèces au sein du complexe MTB. Ce test est d'un grand intérêt pour le laboratoire diagnostic car il permet de passer d'une identification sur plusieurs semaines à une méthode très fiable et réalisable en une journée [66].

Ce test n'a pas pu faire ses preuves dans notre étude car un seul patient en a bénéficié.

6. Prise en charge thérapeutique :

A. Evaluation d'un cas de TB pharmaco-résistante :

- *Recueil des données concernant la maladie tuberculeuse :*

L'analyse des données concernant l'histoire de la maladie tuberculeuse est une étape importante du diagnostic. Il est ainsi important de préciser :

- Les schémas thérapeutiques antérieurs : médicaments administrés, doses et modalités d'administration, date du début et fin de traitement.
- Les éventuels effets secondaires.
- L'observance thérapeutique et éventuelles interruptions du traitement.
- L'évolution clinique
- L'évolution radiologique
- Résultats des contrôles bactériologiques et ceux des tests de sensibilité.

- *Analyse des données cliniques et radiologiques:*

La réapparition des symptômes ou la dégradation clinique peut être le signe d'un échec thérapeutique comme elle peut avoir comme origine d'autres

états pathologiques. Il est improbable qu'elle soit d'origine tuberculeuse si elles ne s'accompagnent pas d'une aggravation bactériologique. De même que pour une aggravation radiologique, elle peut être en rapport avec un échec ou d'autres affections intercurrentes (surinfection bactérienne, carcinome, embolie pulmonaire...).

- ***Analyse des critères d'échec de retraitement :***

Bien que les principaux critères d'échec soient de nature bactériologique, tous les résultats positifs dans ce domaine ne sont pas forcément synonymes d'échec.

- La persistance de la positivité des frottis : peut être le témoin d'un échec thérapeutique. Toutefois, il faut prendre le soin de vérifier si le patient prend bien son traitement, de demander d'autres frottis et cultures. En effet, il arrive que la conversion prenne plus de temps chez certains malades gravement atteints ou que les bacilles retrouvés à l'examen microscopique soient morts et ce d'autant plus que la charge bacillaire diminue et l'état clinique et radiologique s'améliore.
- Phénomène de la « chute et de la remontée » du nombre de bacilles : les expectorations commencent par devenir négatives puis redeviennent positives de manière persistante. C'est en général le signe d'un échec soit parce que le patient a cessé de prendre ses médicaments, soit parce que les bacilles sont devenus résistants aux médicaments. Il faut vérifier cela en demandant des cultures et des TDS.

- ***Tests de sensibilité :***

Les données des tests de sensibilité doivent être analysées tout en les confrontant aux données cliniques et bactériologiques avant de décider du traitement adapté. Des erreurs étant possibles, penser à renouveler ces tests chaque fois qu'ils ne sont pas cohérents avec l'ensemble des données.

-Evaluation du statut psycho-social et engagement du patient :

Avant de remettre le patient sous traitement, le médecin traitant doit :

- Analyser le statut psychosocial du patient et relever tous les facteurs de risque d'un éventuel abandon : toxicomanie, alcoolisme, chômage, SDF, affection psychiatrique....
- Lui expliquer clairement la gravité de son état et les contraintes du traitement.

Le patient ou son tuteur doivent s'engager à respecter les modalités du traitement.

B. Principes de base de la conception des schémas thérapeutiques :

La conception des schémas thérapeutiques visant à soigner les cas de TB-MR pose plusieurs problèmes, compliqués par la gamme réduite des agents de deuxième ligne, plus toxiques et moins efficaces. Comme pour la tuberculose pharmaco-sensible, il est impératif d'utiliser plusieurs médicaments afin de prévenir l'apparition d'une résistance supplémentaire. Il est en outre important de tenir compte de la résistance croisée lors de la conception de schémas thérapeutiques contre la TB-MR.

Le traitement des cas de TB-MR requiert de l'expérience et des compétences particulières et ne devrait pas être confié à des médecins non qualifiés.

Etape 1	Utiliser tout médicament disponible du groupe 1: Pyrazinamide Ethambutol	Commencer avec tout antituberculeux de première ligne ayant une efficacité certaine ou pratiquement certaine. Si un agent de première ligne est associé à une forte probabilité de résistance, il ne doit pas être utilisé.
Etape 2	Plus un agent du groupe 2: Kanamycine ou Amikacine Capréomycine	Ajouter un antituberculeux injectable en fonction des résultats des antibiogrammes et des antécédents de traitement. Eviter la Streptomycine, même si les antibiogrammes semblent indiquer une sensibilité à cet agent, car les souches de tuberculose pharmaco-résistante y sont souvent résistantes et son incidence d'ototoxicité est plus élevée.
Etape 3	Plus un agent du groupe 3: Lévofloxacine Moxifloxacine Ofloxacine	Ajouter une Fluoroquinolone en fonction des antibiogrammes et des antécédents de traitement. Dans les cas où on suspecte une résistance à l'Ofloxacine ou une TB-UR, utiliser une Fluoroquinolone de nouvelle génération, mais sans en faire un des quatre médicaments de base.
Etape 4	Choisir un ou plusieurs médicaments du groupe 4 : acide Para-aminosalicylique Cyclosérine Ethionamide	Ajouter des médicaments du groupe 4 jusqu'à avoir au moins quatre médicaments susceptibles d'être efficaces. Baser le choix sur les antécédents de traitement, le profil d'effets indésirables et le coût. Les antibiogrammes ne sont pas normalisés pour les médicaments de ce groupe.
Etape 5	Envisager d'utiliser les médicaments du groupe 5: Clofazimine Linézolide Amoxicilline-clavulanate Thioacétazone Imipenème/Cilastatine Isoniazide à forte dose Clarithromycine	Envisager d'ajouter des médicaments du groupe 5 en consultation avec un expert de la TB-MR si on n'a pas encore quatre médicaments des groupes 1 à 4 susceptibles d'être efficaces. Si des médicaments de ce groupe sont nécessaires, il est recommandé d'en ajouter au moins deux. Les antibiogrammes ne sont pas normalisés pour les médicaments de ce groupe.

Tableau 4 : Conception d'un schéma thérapeutique contre la TB-MR [48]

C. Groupes de médicaments disponibles :

Ayant été classé en 1ère et 2ème ligne depuis des années, l'OMS les a reclassé en cinq groupes et cela en fonction de leur efficacité, de leur historique d'utilisation et de leur classe thérapeutique.

Les médicaments de 1ère ligne correspondent au groupe (1) de l'OMS : Isoniazide (H), Rifampicine (R), Pyrazinamide (Z), Ethambutol (E).

Les médicaments de 2ème ligne rassemblent les groupes (2) à (5) de l'OMS.

Groupe	Médicaments (abréviations)
GROUPE 1 anti-tuberculeux oraux	Isoniazide (H) Rifampicine (R) Ethambutol (E) Pyrazinamide (Z) Rifabutine (Rfb)*
GROUPE 2 anti-tuberculeux injectables	Streptomycine (S) Kanamycine (Km) Amikacine (Am) Capréomycine (Cm)
GROUPE 3 Fluoroquinolones	Ofloxacine (Ofx) Lévofoxacine (Lfx) Moxifloxacine (Mfx)
GROUPE 4 anti-tuberculeux oraux	Ethionamide (Eto) Prothionamide (Pto) Cyclosérine (Cs) Térizidone (Trd) Acide para-aminosalicylique (PAS)
GROUPE 5 anti-tuberculeux dont l'efficacité ou le rôle dans le traitement de la TB-MR n'est pas clair	Clofazimine (Cfz) Amoxicilline / Clavulanate (Amx/Clv) Clarithromycine (Clr) Linézolide (Lzd) Thioacétazone (Thz) Imipenème / Cilastatine (Ipm/Cln) Isoniazide à forte dose (H à forte dose)

Tableau 5 : classification des antituberculeux de l'OMS [10]

D. Protocoles thérapeutiques :

Dans le monde, les protocoles sont multiples et variés selon les pays. Devant ce vide consensuel, la stratégie thérapeutique repose sur les bases de prescription de l'OMS avec adaptation des protocoles selon l'efficacité, la disponibilité et la tolérance des médicaments au cours du traitement antituberculeux de deuxième intention [49].

Trois options stratégiques pour le traitement de la Tuberculose multi-résistante sont actuellement recommandées par l'OMS [49]:

- *Traitement standardisé :*

Chaque schéma thérapeutique est conçu en fonction des données représentatives de la surveillance de la pharmaco-résistance et des antécédents d'usage d'anti tuberculeux pour des populations de patients représentatives en l'absence de TDS individuel. Tous les patients appartenant à un groupe ou à une catégorie définis reçoivent le même schéma thérapeutique. Les cas suspectés de TB-MR doivent être confirmés par des TDS dès que possible.

- *Traitement empirique :*

Le schéma thérapeutique de chaque patient est conçu individuellement sur la base des antécédents de traitement anti tuberculeux du patient et en s'aidant de données de la surveillance de la pharmaco-résistance pour une population de patients représentative. Généralement, ce traitement empirique est ajusté lors de la réception des résultats du TDS du patient.

- *Traitement individualisé :*

Chaque schéma thérapeutique est conçu d'après les antécédents de traitement anti-tuberculeux du patient et des résultats de ses TDS individuels.

Les résultats de l'étude menée par Bouznad [61] en Algérie montrent que 60% des patients ont reçu un régime standardisé alors que dans notre série tous nos patients ont reçu un traitement standardisé selon le guide de la LAT puis individualisé en fonction des résultats du test de sensibilité.

Au Maroc [68], étant donné l'absence des données de la surveillance épidémiologique de la résistance et du résultat des tests de sensibilité de première ligne pour chaque patient avant le démarrage du traitement de seconde ligne, un protocole sera prescrit après une décision collégiale, selon les circonstances et sera réadapté après réception des résultats des tests de sensibilité.

Selon le guide de la LAT concernant la TB-MR [68], le protocole Cm-Lfx -Cs-PAS+/-Z est prescrit en cas d'échec de traitement de KOZET. Dans notre étude ce protocole a été suivi par 34% des patients dont 65% étaient en échec de traitement KOZET.

Dans la série de Horo [13], 19,8% des patients ont reçu le protocole thérapeutique Km-Cs-Lfx-Eto-PAS. Nos résultats rejoignent ceux retrouvés dans la série précédente, ce protocole a été prescrit chez 18% des cas.

Les résultats de l'étude de Caminero [69] montrent que 30% de ces patients ont reçu le protocole Km-Cs-Lfx-Eto-Etb-PZA-Vit B6. Par ailleurs, nous avons prescrit ce protocole que chez 15% des patients.

Horo [13] rapporte que 17,3% de ses patients recevaient le protocole Cm-Cs-Ofx-Eto-PAS. Les résultats de notre étude montrent que nous n'avons prescrit ce protocole que chez 3% des cas.

Chaque pays conçoit une stratégie thérapeutique appropriée en fonction des données de surveillance de la pharmaco-résistance disponibles et de la fréquence de l'utilisation des antituberculeux dans le pays [10]. D'où la difficulté de pouvoir rassembler tous les protocoles prescrits dans les différentes séries y compris la notre. Ces protocoles dits « à la carte »

différent chez chaque patient en fonction des résultats du TDS, du terrain, de la tolérance thérapeutique ou par l'apparition d'effets indésirables.

E. Posologie :

La posologie des médicaments doit être strictement adaptée au poids des malades pour donner à la chimiothérapie toute son efficacité et pour éviter le risque d'effets secondaires ou toxiques dus à un surdosage.

Pour cela il est indispensable de peser le malade avant de prescrire le traitement et de le peser au moins une seconde fois à la fin du deuxième mois de traitement pour adapter éventuellement les doses de médicaments, si le malade a changé de catégorie de poids. Tous nos patients ont été pesés avec le début du traitement et nous avons adapté leur posologie en fonction de leur poids.

- Pyrazinamide (Z) : 20 à 30 mg/kg/j
- Ethambutol. (E) : 15 à 20 mg/kg/j
- Ethionamide (Eth): 10 à 15mg/kg/j soit 750mg/j
- Kanamycine (Km): 15mg/kg/j
- Levofloxacin (Lfx): 10 à 15mg/kg/j soit 500 à 750mg/j
- Cyclosérine (Cs): 10 à 15mg/kg/j soit 500 à 750mg/j
- Capréomycine (Cm) : 15mg/kg/j soit 750mg à 1g/j
- PAS : 150-200 mg/kg/j soit 10 à 15g/j
- Thioacétazone (T) : 3 mg/kg/j

Poids de malades (Kg)	Cyclosérine, gélules ou comprimés à 250 mg	Ethionamide comprimés à 250 mg	Kanamycine Ampoules à 1g	Ofloxacine comprimés à 200 mg
50 et plus	3	3	1	2
40 à 49,9	3	3	0,75	1 et demi
30 à 39,9	2	2	0,75	1
20 à 29,9	1	1	0,5	1

Tableau 6 : Posologie des médicaments de seconde

F. Durée du traitement :

La durée recommandée pour le traitement de la TB MR est déterminée par la conversion des frottis et des cultures.

L'OMS recommande une phase initiale de 6 à 8 mois après conversion des cultures et une phase d'entretien de 16 mois totalisant ainsi 24mois de traitement. Malgré des principes indiquant que des schémas de plus courte durée pourraient être efficaces, ces derniers recommandent de poursuivre le traitement jusqu'à 18 mois au moins après la conversion des cultures pouvant être prolongé à 24mois [49].

Dans l'étude de Furin [70], 62,5 % des patients guéris au bout de 24 mois.

Braun [71] retrouve dans sa série une durée moyenne de traitement de 14mois (7-22 mois).

Nos résultats rejoignent ceux rapportés par la littérature, dans notre série la durée du traitement variait entre 22 et 24 mois.

G. Les résultats du traitement :

- Guérison :

Patient ayant achevé le traitement conformément au protocole du pays avec au moins cinq cultures négatives consécutives au cours des 12 derniers mois

de traitement. Si une seule culture positive est signalée durant cette période et qu'aucun signe clinique concomitant de détérioration de l'état de santé n'est observé, un patient peut quand même être considéré comme guéri, pour autant que cette culture positive soit suivie d'au moins trois autres cultures négatives consécutives effectuées à partir d'échantillons prélevés à au moins 30 jours d'intervalle.

Mitnick [72] rapporte dans ses résultats un taux de guérison très élevé qui de 83%, cela est dû au fait qu'au Pérou la thérapie individualisée est toujours de mise. Ce même taux a été rapporté par Yew en Chine.

Greffe [22] et Furrin [70] rapportent respectivement un taux guérison de 56% et de 62,5%.

Comparé aux séries précédentes, le taux de guérison dans notre étude (7%) ainsi que dans celle de Horo [13] 5,1% sont relativement bas.

Le taux de guérison dans notre série (13%) est parmi les plus faibles. Par manque de données et de résultats, notre échantillon s'est limité à la région de Rabat ce qui le rend peut représentatif.

- ***Abandon du traitement :***

Patient dont le traitement a été interrompu pendant deux mois consécutifs ou plus, quelle qu'en soit la raison.

Dans la série de Greffe [22] en France, le taux des patients ayant interrompu leur traitement est de 36%. Dans notre série, l'abandon thérapeutique a été noté chez 27% des cas.

- ***Échec thérapeutique :***

Le traitement sera considéré comme un échec si au moins deux des cinq cultures enregistrées au cours des 12 derniers mois de traitement sont positives, ou si une des trois dernières cultures est positive. Le traitement sera également considéré comme un échec si un médecin décide de mettre

fin au traitement prématurément en raison d'une réponse insatisfaisante ou d'effets indésirables. Ces échecs peuvent être indiqués séparément en vue d'une analyse approfondie.

Dans notre série, le taux d'échec est de 13%, ce qui reste inférieur comparé au taux d'échec de la série de Chan [73] qui est de 10,4% et de Van Deun [14] qui est de 14%.

- **Transfert :**

Patient transféré vers une autre unité d'enregistrement et de notification et pour lequel le résultat du traitement n'est pas connu.

Le taux de transfert pour nos patients est de 13%.

- **Décès :**

Patient décédé durant le traitement, quelle que soit la cause du décès.

Le taux de décès dans notre étude (20%) reste relativement plus élevé que ce que rapporte la littérature. Dans la série de Van Deun [14] et de Mitnick [72], le taux de guérison est respectivement de 14% et de 8%.

- **Perdu de vue :**

Horo [13] et Dooley [74] ont rapporté dans leurs séries un taux important de perdus de vue de 39,2%.

Dans notre série, le taux de abandon et de perdu de vue est de 20%, ce qui est très inquiétant mais reste inférieur à celui retrouvé dans la littérature.

	Van Deun	Chan	Mitnick	Tahaoglu
Guérison	69%	51%	83%	77%
Echec	5%	10,40%	9%	8%
Décès	14%	9,40%	8%	4%

Tableau 7 : Résultats du traitement selon plusieurs études

H. Effets secondaires des anti-bacillaires :

Presque tous les patients qui suivent un traitement contre la TB-MR signaleront des effets indésirables qui doivent être traités immédiatement et de façon adéquate afin de minimiser le risque d'arrêt voire d'abandon du traitement, afin de prévenir la morbidité et la mortalité associées à ces derniers [75] [76].

- Aminosides :

Les aminosides ont une toxicité essentiellement cochléo-vestibulaire. La Streptomycine aurait une toxicité plutôt vestibulaire alors que celles de l'Amikacine et de la Kanamycine seraient surtout cochléaires [74]. Un antibiogramme mensuel est recommandé tant que les patients sont sous traitement. La toxicité rénale est moins fréquente que la toxicité auditive [75].

- Fluoroquinolones :

Les effets indésirables des Fluoroquinolones varient d'une molécule à l'autre, ils sont dominés par les troubles neuropsychiatriques, les atteintes tendineuses, la photosensibilisation, les troubles cardiaques et les réactions d'hypersensibilité [77] [75].

- Ethionamide :

Les principaux effets secondaires sont dominés par les troubles gastro-intestinaux nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie. L'augmentation progressive de la dose, son fractionnement ou la prise au cours d'un repas peuvent améliorer les symptômes.

La toxicité hépatique avec cytolyse est beaucoup moins fréquente et habituellement réversible à l'arrêt du traitement. Plus rarement une neurotoxicité en prévention de laquelle la Pyridoxine est recommandée.

De façon occasionnelle ont été notés une hypothyroïdie, une hypersensibilité, des troubles psychologiques, des vertiges, une gynécomastie...[75].

- **PAS :**

Les effets secondaires sont dominés principalement par les troubles digestif à type d'anorexie, nausées, épigastralgies, diarrhées, d'hépatites et par des phénomènes d'hypersensibilité.

Les autres manifestations incluent une fièvre, un malaise général, des douleurs articulaires, des éruptions cutanées et des troubles hématologiques. A long terme et à forte dose le PAS peut entraîner une hypothyroïdie [75].

- **Cyclosérine :**

Les principaux effets secondaires sont essentiellement neuropsychiatriques à type de vertiges, céphalées, myoclonies, crises convulsives, psychose. Par ailleurs la Cyclosérine diminue le taux de calcium et de magnésium contribuant ainsi à la neurotoxicité, il est alors recommandé d'y associer de la Pyridoxine afin de limiter les effets secondaires [75].

- **Linézolide :**

Les principaux effets secondaires rapportés ont été des nausées, diarrhées, céphalées, neuropathies périphériques, névrites optique.

Une anémie est fréquemment retrouvée, cette dernière étant réversible par la diminution du traitement à 600mg/j car la toxicité hématologique est temps-dose dépendante.

Comme ces patients sont soumis à une poly-chimiothérapie associant plusieurs médicaments, il est souvent difficile de déterminer quel médicament est à la source de l'effet indésirable, les interactions médicamenteuses pouvant elles aussi produire des effets secondaires.

Le tableau suivant rassemble les résultats de plusieurs études concernant les effets secondaires et les molécules qui pourraient en être la cause [75].

	Effets secondaires %	Les médicaments potentiellement impliqués
Schaaf et al (2003)	Nausées 3%	Ethambutol, Ethionamide
	Vomissements 44%	Ethambutol, Levofloxacin
	Troubles gastriques 4,1%	Ethionamide
Drobac et al (2006)	Gastrite 31,6%	Ethionamide
	Troubles auditifs 6,7%	Streptomycine
	Néphrotoxicité 2,6%	Streptomycine
	Effets psychiatriques 10,5%	Cyclosérine
	Hypothyroïdie 7,9%	Ethionamide
	Troubles cutanés 2,6%	Non déclaré
Mendez Echevarina et al (2007)	hypokaliémie 2,6%	Streptomycine
	Néphrotoxicité 12,5%	Amikacine
	La tendinite d'Achille 12,5%	Levofloxacin
	Troubles visuels 12,5%	Ethambutol
Feja et al (2008)	Psychose transitoire 12,5%	Cyclosérine
	Hypothyroïdie 9,1%	Ethionamide, acide para-aminosalicylique
	Troubles de visuels 9,1%	Cycloserine
	Troubles auditifs 9,1%	Capréomycine
	Troubles musculaires 9,1%	Capréomycine
	Hépatotoxicité 9,1%	Non déclaré
	Troubles gastriques 9,1%	Non déclaré
Fairlie et al (2011)	Perte d'appétit et troubles digestifs 9,1%	Non déclaré
	œdème angioneurotique 10%	Rifampicine
	Troubles auditifs 10%	Amikacine

Tableau 8 : Répartition des effets secondaires selon les molécules en cause

- ***Troubles digestifs :***

Les douleurs, nausées et vomissements, diarrhée, anorexie, douleurs abdominales, gastrite sont parmi les effets secondaires les plus fréquents.

Dans la série de Horo [13], les troubles digestifs représentent 15% des effets secondaire, ce taux est bas comparé aux séries d’Ahui [15] et de Bouznad [79], qui retrouvent respectivement 50% et 60% des effets secondaires.

Dans notre étude, les troubles digestifs n’ont été rapportés que dans 14% des cas [75].

- ***Troubles cochléo-vestibulaires :***

Le plus souvent sous forme de surdité ou d’hypoacousie. Il convient d’informer les patients déjà atteints de troubles cochléo-vestibulaires des risques potentiels et d’obtenir leur consentement éclairé avant d’administrer ces médicaments. Les patients qui se plaignent d’une perte d’audition ou de troubles de l’équilibre devraient être examinés afin de déterminer si la posologie est adaptée à leur poids et à leur âge, puisque la toxicité augmente parallèlement à ces deux facteurs.

Bouznad [78] rapporte que les troubles auditifs représentent 30% des effets secondaires rapportés par ses patients. Les résultats des deux séries menées en Côte d’Ivoire [13] [15], retrouvent des troubles auditifs dans respectivement 27,5% et 25% des cas. Dans notre série, les troubles auditifs n’étaient rapportés que dans 12% des cas [75].

- ***Troubles neuropsychiques :***

Le système nerveux périphérique et le système nerveux central peuvent tous deux être touchés par la toxicité des médicaments anti-tuberculeux de deuxième ligne, mais il convient de faire une distinction.

La manifestation la plus courante est la neuropathie périphérique, qui se présente sous forme de paresthésie, notamment des fourmillements et des

engourdissements commençant dans les pieds et gagnant la partie proximale.

Elle se manifeste plus souvent chez les patients atteints de malnutrition, d'alcoolisme ou de diabète.

Peu fréquemment, la Cyclosérine et la Térizidone peuvent provoquer une psychose toxique et des convulsions épileptiques..

L'étude d'Ahui [15] retrouve des troubles psychiatriques dans 25% des cas. Ces derniers sont rapportés dans 32% des cas dans la série de Bouznad [79]. Comparé à la littérature, notre série présente le taux le plus bas de troubles psychiques à savoir 3%.

Les troubles neurologiques étaient retrouvés dans les séries de Toujani [80] et d'Horo [13] dans respectivement 20% et 12,5% des cas. Notre étude retrouve les troubles neurologique dans seulement 7% des cas [75].

- ***Troubles hématologiques :***

Toujani [79] rapporte un taux de 15% des cas. Notre taux est légèrement supérieur à celui retrouvé dans l'étude précédente, les troubles hématologiques représentent 20% des cas [75].

- ***Troubles cutanés :***

Ils se manifestent par des éruptions cutanées associés ou non à un prurit.

Tous les antituberculeux peuvent provoquer des réactions cutanées qui apparaissent dans 6 % des cas sous forme d'éruptions prurigineuses limitées à un territoire du corps.

Des réactions allergiques relevant de l'hypersensibilité immédiate à type d'urticaire et/ou œdème de Quincke, voire choc anaphylactique, peuvent apparaître dans les 30 minutes qui suivent la prise médicamenteuse.

Des réactions retardées réalisant des toxidermies réalisant au maximum un syndrome de Lyell peuvent apparaître entre le cinquième et le dixième jour du traitement.

Dans l'étude de Toujani [80], les troubles cutanés représentent 20% des cas. Ces derniers n'étaient retrouvés que dans 12% des cas [75].

- ***Néphrotoxicité :***

Complication connue chez tous les patients recevant des médicaments injectables. Cet effet indésirable passe inaperçu au début du traitement mais peut être fatal. Un seul patient a présenté une insuffisance rénale [75].

- ***Troubles de la vision :***

La toxicité oculaire n'est pas détectable par ophtalmoscopie, et des tests d'acuité visuelle et de perception des couleurs sont donc nécessaires

Chez les patients ayant des problèmes de vue autres que la myopie, l'hypermétropie ou la presbytie, l'Ethambutol ne devrait être administré qu'en consultation avec un ophtalmologue, en évaluant soigneusement les risques et les avantages si la gamme de médicaments à disposition est limitée [75].

- ***Troubles ostéo-articulaires :***

L'arthralgie est un effet indésirable fréquent des médicaments, résultant de l'accumulation d'acide urique [75].

- ***Perte d'électrolytes :***

Une des complications connues des médicaments injectables, le plus souvent de la Capréomycine. Il s'agit généralement d'un effet tardif qui se manifeste après plusieurs mois de traitement et est réversible une fois que

l'administration de l'agent injectable est interrompue. La perte d'électrolytes passe souvent inaperçue au début du traitement [75].

- **Hypothyroïdie :**

Un des effets tardifs dont les symptômes physiques peuvent être difficiles à déceler [75].

Effet indésirable	Agent suspecté	Stratégie de prise en charge
Convulsions	Cs, Lfx	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arrêter l'agent suspecté en attendant la disparition des convulsions. 2. Instaurer un traitement anticonvulsivant (Phénytoïne 3-5 mg/kg/j ; Acide valproïque 750-1250 mg/kg/j ; Carbamazépine 600-1200 mg/kg/j ; Phénobarbitol 60-120 mg/kg/j, par exemple). 3. Augmenter la pyridoxine jusqu'à la dose quotidienne maximale (200 mg/j). 4. Reprendre le traitement par l'agent suspecté à une dose plus faible, s'il s'agit d'un composant essentiel du schéma thérapeutique. 5. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.
Neuropathie périphérique	Cs, Km, Am, Eto, Cm, Lfx	<ol style="list-style-type: none"> 1. Augmenter la pyridoxine jusqu'à la dose quotidienne maximale (200 mg/j). 2. Changer d'agent injectable pour passer à la Capréomycine si la sensibilité du patient à ce médicament est attestée. 3. Instaurer un traitement par des antidépresseurs tricycliques tels que l'Amitriptyline. L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de Paracétamol peut contribuer à atténuer les symptômes. 4. Réduire la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 5. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.

Effet indésirable	Effet indésirable	Effet indésirable
Perte auditive et perturbations vestibulaires	Km, Am, Cm	<ol style="list-style-type: none"> 1. Procéder à des mesures audiométriques et les comparer aux mesures de référence éventuellement disponibles. 2. Passer à la Capréomycine pour le traitement parentéral si la sensibilité du patient à ce médicament est avérée. 3. Réduire la fréquence d'administration et/ou la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 4. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.
Symptômes psychotiques	Cs, Lfx, Eto	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arrêter l'agent suspecté sur une courte durée (1 à 4 semaines) jusqu'à ce que les symptômes psychotiques soient maîtrisés. 2. Instaurer un traitement antipsychotique (par exemple, Risperidone 0,5-2 mg par voie orale 2x/j ; Halopéridol 1-5 mg par voie orale, intraveineuse ou intramusculaire chaque heure, en fonction des besoins). 3. Réduire la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 4. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.
Dépression	Cs, Lfx, Eto	<ol style="list-style-type: none"> 1. Améliorer les conditions socio-économiques. 2. Commencer un traitement psychologique sous forme de thérapie de groupe ou individuelle. 3. Administrer des antidépresseurs (par ex. Amitriptyline, Nortriptyline, Fluoxétine, Sertraline), mais les utiliser avec prudence en cas d'antécédents de convulsions. 4. Réduire la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 5. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.

Effet indésirable	Effet indésirable	Effet indésirable
Nausées et vomissements	Eto, PAS, Etb, PZA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Déterminer si le patient est déshydraté ; entreprendre une réhydratation au besoin. 2. Instaurer un traitement antiémétique. 3. Réduire la dose de l'agent suspecté, si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 4. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique (mesure rarement nécessaire).
Gastrite	PAS, Eto	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prendre les médicaments contre la TB-MR avec un peu de nourriture. 2. Éviter la caféine et les cigarettes. 3. Administrer des anti-acides (par ex. carbonate de calcium, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium), des H₂- bloquants (par ex. cimétidine, anitidine) ou des inhibiteurs de la pompe à protons (par ex. méprazole). 4. Suspendre les agents suspectés pendant de brèves périodes (par ex. 1-7 jours). 5. Réduire la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 6. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.
Hépatite	PZA, INH, Lfx, Eto, PAS, Etb	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspendre l'intégralité du traitement en attendant la résolution de l'hépatite. 2. Éliminer les autres causes potentielles d'hépatite. 3. Envisager d'arrêter définitivement l'agent le plus probablement responsable, réintroduire les autres agents, l'un après l'autre et dans l'ordre décroissant d'hépatotoxicité, tout en surveillant la fonction hépatique chaque 1-2 mois.

Effet indésirable	Effet indésirable	Effet indésirable
Néphrotoxicité et insuffisance rénale	Km, Am, Cm	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrompre la prise de l'agent suspecté. 2. Envisager l'administration de Capréomycine si l'agent injectable précédent du schéma thérapeutique était un aminoglycoside. 3. Envisager une administration 2 à 3 fois par semaine si le médicament incriminé est un composant essentiel du schéma thérapeutique et si le patient peut supporter cette posologie (surveiller de près la créatinine).
Névrite optique	Etb, Eto	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arrêter Ethambutol. 2. Orienter le patient vers un ophtalmologiste.
Arthralgie	PZA, Lfx	<ol style="list-style-type: none"> 1. Instaurer un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens. 2. Réduire la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 3. Interrompre la prise de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.
Perturbations électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie)	Cm, Km, Am	<ol style="list-style-type: none"> 1. Surveiller le taux de potassium. 2. Si le taux de potassium est faible, vérifier aussi le taux de magnésium (et le taux de calcium si l'on suspecte une hypocalcémie). 3. Procéder à une recharge électrolytique en fonction des besoins.

Tableau 9: répartition des effets secondaires selon les molécules incriminées et les modalités de prise en charge [75]

Dans notre étude, plusieurs molécules ont été incriminées dans la survenue des effets secondaires.

Dans notre série, les patients ayant présenté une neuropathie périphérique ont reçu des schémas thérapeutiques composés de plusieurs molécules. Les molécules qui pourraient être incriminées sont : Capréomycine, Kanamycine, Cyclosérine, Levofloxacinine et Ethionamide

Les molécules pouvant être incriminées chez les patients présentant une psychose sont : Cyclosérine, Levofloxacinine et Ethionamide. Ces dernières ont été administrées chez tous ces patients.

Quant aux troubles auditifs, les molécules à incriminer sont la Capréomycine et la Kanamycine. Ces dernières ont fait partie des schémas thérapeutiques observés par les patients ayant présenté des troubles auditifs.

Les molécules incriminées dans la survenue des troubles digestifs chez nos patients sont : Ethambutol, Ethionamide, PAS et pyrazinamide. Ces molécules ont toutes été prescrites chez ces patients.

Dans les arthralgies, les molécule qui pourraient être incriminées sont la Levofloxacinine et le Pyrazinamide.

En général toutes les molécules peuvent être responsables de troubles cutanés, dans notre étude les molécules incriminées sont : Capréomycine, Cyclosérine, PAS, la Levofloxacinine et le Pyrazinamide.

I. Chirurgie :

Le traitement de la TB-MR repose d'abord et avant tout sur la chimiothérapie. Cependant, dans certains cas restreints la chirurgie peut être indiquée. Si la maladie est localisée, la chirurgie peut considérablement améliorer le résultat. Dans l'idéal, l'opération chirurgicale devrait avoir lieu après la conversion des frottis et durant la phase initiale du traitement, généralement après deux à six mois. Si une conversion n'est pas possible, il

convient d'administrer au moins trois mois de traitement avant d'envisager la chirurgie.

Dans la série d'Ahui [15] en Côte d'Ivoire, la chirurgie thoracique était indiquée chez plus du 1/3 des patients mais le recours à cette dernière était limité le plus souvent par l'insuffisance respiratoire restrictive induite par l'extension des lésions, la bilatéralisation des lésions et par le coût exorbitante l'acte chirurgical [32].

Les résultats de l'étude de Gimmi [25] en Suisse montrent que la moitié des patients ont subi une résection parenchymateuse.

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'un traitement chirurgical.

J. Médicaments d'appoint et traitements adjuvants :

- Corticostéroïdes :

Il a été démontré que l'utilisation de corticostéroïdes comme adjuvants chez les patients soumis à un traitement contre la TB-MR n'accroît pas la mortalité et peut contribuer à soulager les symptômes associés à une insuffisance respiratoire grave [75].

- Pyridoxine :

La pyridoxine est un médicament d'appoint administré avec la Cyclosérine et la Térizidone afin de prévenir les effets neurotoxiques. Cette dernière a été prescrite chez tous nos patients [75].

- Analgésiques :

La tuberculose peut entraîner des douleurs chroniques, soit du fait de la tuberculose (pleurésie), soit en raison d'effets indésirables associés aux médicaments (neuropathie, maux de tête) [75].

- ***Oxygénothérapie :***

Il est possible d'utiliser de l'oxygène pour soulager la dyspnée. En général, elle est indiquée chez les patients ayant un $pO_2 < 55$ mmHg ou $O_2Sat < 89$ % et devrait être titré pour élever le O_2Sat à plus de 90 % [75].

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'oxygénothérapie.

- ***Bronchodilatateurs :***

Ils permettent de soulager la dyspnée et permettent de calmer la toux. En raison de la forte prévalence des maladies pulmonaires résiduelles chez les cas de TB-MR, il convient de poursuivre l'administration de bronchodilatateurs après la fin du traitement contre la TB-MR [75].

- ***Soutien nutritionnel :***

Outre le fait qu'elle peut entraîner une malnutrition, la TB-MR peut être aggravée par un état nutritionnel déficient. En l'absence de soutien nutritionnel, les patients peuvent entrer dans un cercle vicieux malnutrition/maladie. De même, il est possible que les antituberculeux de 2ème intention diminuent encore l'appétit, rendant très difficile une alimentation correcte [80].

K. Situations particulières :

- ***Malades ayant une insuffisance hépatique :***

Le bilan hépatique avant traitement n'est pas systématique, il est indiqué chez les patients suivants : antécédents de pathologie hépatique, sujets âgés, alcooliques, femmes enceintes, hépatite virale, HIV. Chez ces patients, il faudrait commencer le traitement par des posologies minimales efficaces. Un contrôle régulier et rapproché de la fonction hépatique est indiqué.

Pour les malades qui présentent une insuffisance hépatique prouvée biologiquement ou pour ceux qui ont eu un ictère régressif dans les premières semaines du traitement on réduira les doses d'Isoniazide à moins de 4 mg/kg/j et les doses de rifampicine à moins de 8 mg/kg/j, en surveillant le taux des transaminases sériques.

En cas d'aggravation ou de réapparition des signes d'insuffisance hépatocellulaire ou de cytolyse, il faut arrêter tous les anti-bacillaires jusqu'à normalisation biologique et reprendre le traitement en milieu hospitalier.

Dans notre étude, nous n'avons noté aucun cas d'insuffisance hépatique [11].

- ***Malades présentant une insuffisance rénale :***

Chez les malades qui sont atteints d'insuffisance rénale chronique patente, avec une créatinémie supérieure à 12 mg/l chez la femme et à 15 mg/l chez l'homme, on adaptera la posologie des médicaments anti-tuberculeux.

Les aminosides devront être arrêtés puis alternés par la suite.

L'adaptation de la posologie est fonction du degré de l'élimination rénale des médicaments :

Le Pyrazinamide est éliminé exclusivement par le rein. C'est pourquoi la posologie doit être réduite en fonction de la progression de l'insuffisance rénale.

Un de nos patients avait présenté une insuffisance rénale au décours de laquelle nous avons diminué les posologies des médicaments et nous avons alterné les aminosides.

- ***Malades diabétiques ou immunodéprimés :***

Chez les malades atteints de diabète sucré et chez ceux qui présentent un état d'immunodépression iatrogène ou une infection par le VIH, le traitement antituberculeux ne nécessite ni modification des doses de médicaments, ni prolongation de la chimiothérapie.

Seule une surveillance particulière des effets du traitement est recommandée pour détecter une éventuelle complication surtout la polynévrite chez les diabétiques.

La pyridoxine doit être prescrite pour prévenir les neuropathies secondaires au traitement avec une posologie inférieure à 50mg/j. Cette dernière a été prescrite chez tous nos patients.

L'étude de Amro [81] menée à Marrakech, montre que tous ses patients ont reçu un traitement anti-bacillaire avec une substitution totale des anti-diabétiques oraux par de l'insuline. Dans notre série, certains patients sont toujours sous ADO. Tous nos malades sont suivis par des médecins endocrinologues [11].

- *Grossesse et allaitement :*

En cas de grossesse, il faut informer la patiente des risques éventuels et lui laisser le choix de maintenir la gestation ou de l'interrompre. Par ailleurs il faut éviter de prescrire les aminosides et essayer autant que possible de retarder le traitement jusqu'au 2^{ème} trimestre (sauf pronostic vital +) puis le renforcer après l'accouchement.

Il faut conseiller un allaitement artificiel à toutes les femmes allaitantes sous anti-bacillaire.

Aucun cas de grossesse évolutive ou d'allaitement n'a été retrouvé dans notre étude.

L. Adhérence thérapeutique :

L'observance au cours du traitement de la TB-MR est particulièrement difficile en raison de la durée longue du traitement, du nombre de médicaments que doivent prendre les patients et des effets indésirables qui leur sont associés.

Les patients atteints de TB-MR courent ainsi un risque accru d'irrégularité ou d'abandon du traitement. Or, l'observance est un élément déterminant pour prévenir l'émergence de souches ultra-résistantes ayant la capacité de se propager à travers la communauté.

Le respect des instructions et des prescriptions ne peut se maintenir tout au long du traitement sans une implication importante du patient. Il est essentiel que le patient l'ait compris et que le service des soins soit organisé de manière à ce que le patient puisse suivre correctement le traitement jusqu'à son terme.

- *Education du patient :*

L'éducation peut être dispensée par les médecins, les infirmières et des agents communautaires. Chaque rencontre avec le médecin doit être une occasion pour relancer la communication et améliorer l'éducation sanitaire du malade et de sa famille [80].

Les patients et leur famille doivent être informés sur :

- la maladie : sa gravité, son mode de transmission, le risque de contamination élevé chez les sujets contacts.
- le déroulement du traitement : nombre de médicaments, les doses et horaires de prise des médicaments, les effets indésirables potentiels, durée du traitement.
- l'intérêt des contrôles bactériologiques.
- L'intérêt d'une bonne observance thérapeutique : expliquer clairement au malade que le traitement peut être arrêté s'il ne le prend pas régulièrement et de façon adaptée.

- *Traitement sous surveillance directe (DOT) :*

Le traitement de la TB-MR constituant la dernière solution thérapeutique pour de nombreux patients et les conséquences, en terme de santé publique, d'un échec thérapeutique pouvant être graves, il est recommandé que tous les patients reçoivent le traitement sous supervision directe que ce soit en hospitalier ou en ambulatoire [80].

Les modalités d'administration du DOT doivent éviter que ce traitement soit une charge trop lourde pour le patient : des délais d'attente longs, des horaires d'accueil trop limités dans les dispensaires et les difficultés d'accès aux services sont des facteurs pouvant réduire l'efficacité du DOT.

Lorsque les moyens humains et financiers le permettent, l'option de premier choix pour la délivrance du DOT est de recourir au personnel soignant.

Autrement, des membres d'associations communautaires peuvent faire office d'agents assignés au DOT sous réserve d'une formation et d'un suivi régulier de la part des professionnels de santé [80].

- *Soutien psycho-social et communautaire :*

Le fait d'être atteint d'une TB-MR peut être vécu comme une expérience psychologiquement dramatique pour le patient et sa famille. En outre, la durée prolongée du traitement et les effets indésirables des médicaments peuvent être une source de dépression et d'anxiété pour le patient [80]. De même, des facteurs sociaux (chômage, SDF, stigmatisation, marginalisation...) peuvent avoir un impact sur l'adhérence au traitement. Il est donc important d'être à l'écoute du patient, l'encourager, établir une relation de confiance avec lui et dans la mesure du possible répondre à ses besoins [80].

Les problèmes psychiatriques, préexistants ou survenant au cours du traitement, ne représentent pas une contre-indication au traitement de la TB-MR ; mais leur prise en charge de façon rigoureuse s'impose afin d'éviter

d'éventuelles complications graves mettant en danger la vie du patient ou compromettant l'efficacité du traitement [82].

M.Perspectives d'avenir: [83]

De nombreuses études ont permis de trouver de nouvelles molécules prometteuses, actuellement en phases d'essai clinique chez l'homme. Les autres axes de recherche concernent le mode d'administration, la place des immuno-modulateurs, les traitements adjuvants...

- Nouvelles molécules à l'étude :

Sutezolidide :

Le Linezolid a une activité antituberculeuse intéressante mais son utilisation en clinique était limitée par une importante toxicité lors d'un usage prolongé. En monothérapie, son activité bactéricide est supérieure à celle du linezolid et, associé aux antituberculeux de première ligne, il permet de raccourcir la durée du traitement de six à cinq mois [84] [85].

Diarylquinolines :

Les diarylquinolines constituent une nouvelle famille d'anti-tuberculeux dont le chef de file est la Bedaquiline ou TMC207. Leur mécanisme d'action est original, il s'agit de l'inhibition de l'ATP synthèse [86] [87] [88].

Bien que cette cible soit aussi présente chez les eucaryotes, la Bedaquiline agit sélectivement sur l'ATP synthèse mycobactérienne [90]. Du fait de son mécanisme d'action nouveau, il n'y a pas de résistance croisée entre la Bedaquiline et les autres antituberculeux [86] [90].

La Bedaquiline garde donc toute son activité sur les souches de M. tuberculosis résistantes aux antituberculeux qu'elles soient multi ou ultrarésistantes.

La Bedaquiline a reçu une autorisation temporaire d par la comission européenne, alors qu'il est déjà aux Etats-Unis par la FDA depuis 2012.

Nitroimidazopyranes :

Les molécules de cette famille sont des dérivés du Métronidazole dont deux ont une activité antituberculeuse significative : le PA-824 et le Delamanid (OPC-67683) [91] [92].

PA-824 :

Deux mécanismes d'action ont été mis en évidence : d'une part, une inhibition de synthèse de la paroi et, d'autre part, un empoisonnement à l'oxyde nitrique (NO) [93] [94].

Comme la Bedaquiline, le PA-824 est actif sur les souches de M. tuberculosis résistantes aux antituberculeux qu'elles soient MDR ou XDR et est actif sur les bacilles dormants à fortes posologies [95] [96].

La forte activité antituberculeuse de la combinaison PA-824, Moxifloxacine et Pyrazinamide a été confirmée dans une étude de l'activité bactéricide précoce sur 14 jours. Dans cet essai, cette combinaison s'est avérée aussi active que la quadrithérapie standard [97]. Cette forte activité permet d'envisager un traitement qui serait utilisable pour les tuberculoses à bacilles sensibles et résistants du fait de l'absence d'Isoniazide et de Rifampicine.

Delamanid :

Le Delamanid partage le même mécanisme d'action que le PA-824 [92] et partagera donc probablement les mêmes mécanismes de résistance. Il est donc possible qu'à terme, seul un de ces deux antibiotiques soit développé. Un essai versus placebo a été conduit dans le traitement de la TB MDR selon le même schéma que pour la Bedaquiline. Après deux mois de traitement, la proportion de patients ayant des cultures des expectorations négatives était significativement supérieure de 15 à 30 % dans le bras Delamanid [98]. En

résumé, les nitroimidazopyranes sont une classe d'antituberculeux très prometteuse. Des combinaisons à base de Delamanid ou de PA-824 ont déjà prouvé leur activité clinique.

SQ-109 :

Le SQ-109 est un analogue de l'Ethambutol [99].

Comme ce dernier, c'est un inhibiteur de la synthèse de la paroi mais il n'inhibe pas la même enzyme que l'Ethambutol [100]. Une étude de l'activité bactéricide précoce n'a montré aucune activité bactéricide sur 14 jours [101]. Cette absence d'activité est décevante par rapport aux autres antituberculeux en développement.

Fait important, un test sur mitochondrie laisse présager une toxicité moindre du Sutezolid par rapport au Linezolid [102]. En résumé, le Sutezolid est une molécule prometteuse. Sa place exacte sera possiblement dans le cadre de combinaisons de nouveaux anti-tuberculeux pour peu que son activité soit confirmée chez l'homme.

Benzothiazinones :

Les Benzothiazinones sont une nouvelle classe d'antituberculeux qui inhibent la synthèse de la paroi par inhibition de la synthèse de l'arabinane [103] [104]. In vitro, le BZT043 n'est pas actif sur les bacilles dormants [105]. Dans un modèle murin, le BZT043 a montré une activité bactéricide durant le premier mois de traitement [106]. D'autres études in vivo et une étude de l'activité bactéricide précoce sont nécessaires pour mieux connaître le potentiel de cette molécule.

- Nouvelle voie d'administration : les thérapies inhalées

En cours d'étude, l'avantage de cette voie d'administration des antibiotiques est de limiter leur toxicité systémique et de cibler les macrophages alvéolaires. Peu d'études cliniques concernent les antituberculeux.

Chez la souris, l'inhalation de nanoparticules lipidiques solides contenant de la Rifampicine, de l'Isoniazide et du Pyrazinamide permettrait une stérilisation plus rapide des lésions pulmonaires et spléniques.

- ***Traitement non antibiotiques :***

Par leurs propriétés stabilisatrices de membrane et inhibitrices de la pompe à efflux, les phénothiazines pourraient, en théorie, avoir une activité directe sur *M. tuberculosis* ou augmenter l'activité bactéricide des antibiotiques.

Citons d'autres molécules à l'étude : Thalidomide, Pentoxifylline, Lévamisole, TGF- β (transforming growth factor beta), Interleukine 12, Interféron a...

7. Prévention de l'émergence de la Tuberculose multi-résistante et de sa transmission :

Le contrôle du risque « multi-résistance » passe par deux points fondamentaux. Il faut d'abord agir au niveau de l'individu évitant ainsi l'apparition de résistance, puis mettre en place des moyens de prévention permettant d'éviter sa transmission, tout d'abord localement mais surtout au sein de la population générale.

A. Mesures administratives :

Le premier et le plus important des niveaux de lutte contre l'infection vise à réduire l'exposition des agents de santé et des patients à *M. tuberculosis*. Les principales mesures administratives comprennent:

- Un diagnostic précoce des cas de TB-MR potentiellement infectieux.
- La séparation ou l'isolement précoce des cas de TB-MR infectieux.
- L'administration précoce d'un traitement approprié contre la TB-MR.

L'aspect le plus important des mesures administratives est la séparation physique des cas confirmés ou suspects de TB-MR des autres patients, en particulier ceux qui sont immunodéprimés.

Dans l'idéal, les patients atteints de TB-MR devraient être traités dans des salles isolées ou du moins séparées. S'il n'existe pas d'endroit approprié et qu'il est nécessaire de prendre en charge les cas de TB-MR dans le cadre d'un hôpital général, des mesures spéciales doivent être mises en place :

en raison de leur contagiosité prolongée et partant, du risque accru de transmission nosocomiale, les cas suspects de TB-MR devraient, dans la mesure du possible, être placés dans une zone ou un bâtiment distinct de l'établissement, de préférence dans des salles bien ventilées, où les risques de contact avec les autres patients sont minimales.

Dans de nombreux pays, les patients atteints de TB-MR sont hospitalisés pendant les premiers mois du traitement. Ces patients sont souvent admis dans des unités spécialisées réservées aux cas de TB-MR. Paradoxalement, le risque pour le personnel médical est souvent plus faible dans ces endroits que dans les hôpitaux généraux, puisque le diagnostic a été posé lors de l'admission ou précédemment et que bon nombre de patients deviennent rapidement non contagieux une fois placés sous traitement adéquat contre la TB-MR.

Les cas connus ou suspects de VIH devraient être tenus à l'écart des cas de TB-MR en toutes circonstances. Ces patients sont particulièrement exposés au risque de contracter la TB-MR et, dans de nombreux pays, on a assisté à des flambées de TB-MR dans des structures où se trouvaient des patients séropositifs.

En milieu hospitalier et pour la tuberculose pharma-cosensible, l'isolement d'un patient peut cesser après qu'on a obtenu trois frottis négatifs à partir d'échantillons prélevés sur trois jours distincts et qu'on observe une amélioration continue de son état de santé, notamment la disparition de la

toux. Bien que certains établissements appliquent ces mêmes critères aux cas de TB-MR, de nombreux experts se montrent plus prudents au sujet du de l'arrêt de l'isolement.

Les directives de l'OMS considèrent que les patients atteints de TB-MR sont contagieux aussi longtemps que les cultures de leurs expectorations sont positives [75].

B. Mesures d'aménagement :

Les mesures d'aménagement constituent la deuxième ligne de défense contre la transmission nosocomiale de la TB-MR. Lorsqu'elles sont employées en conjonction avec des mesures administratives, elles peuvent efficacement contribuer à réduire la concentration de particules infectieuses auxquelles le personnel de santé ou les patients sont exposés.

La mesure administrative consistant à séparer physiquement les patients atteints ou soupçonnés d'être atteints de TB-MR infectieuse des autres patients est une première étape essentielle avant la mise en œuvre de mesures d'aménagement [75].

- Ventilation naturelle :

Dans les climats tempérés ou tropicaux, où les fenêtres peuvent rester ouvertes, il est possible d'utiliser la ventilation naturelle dans les salles d'hôpital ou dans les autres locaux des établissements de santé.

Exploiter au mieux les possibilités de ventilation naturelle dans un hôpital, un dispensaire, un service ou une salle peut être le moyen le plus simple et le moins coûteux d'améliorer la ventilation.

Diverses stratégies peuvent être employées à cette fin :

- Les salles d'attentes, les salles d'examen et les chambres devraient être « ouvertes » sur l'extérieur

- Les ventilateurs de plafond peuvent servir à faciliter le brassage et la circulation de l'air. Comme l'objectif est de diluer et de renouveler l'air plutôt que de simplement le brasser, les ventilateurs de plafond devraient être utilisés en conjonction avec des fenêtres ouvertes.-
- Étant donné le risque accru d'expulser des aérosols infectieux plus concentrés lors de toux, la collecte d'expectorations devrait se dérouler dans une zone bien ventilée, de préférence à l'extérieur et à l'écart des autres personnes.

Lorsque la ventilation naturelle est utilisée, on peut facilement évaluer la circulation de l'air à l'aide de tubes fumigènes ou de méthodes semblables. Si elle n'est pas adéquate, des mesures supplémentaires, de type mécanique ou autre, peuvent être nécessaires, en particulier dans les zones où le risque de transmission est élevé.

- ***Ventilation mécanique :***

La ventilation mécanique devrait être utilisée lorsque la ventilation naturelle ne produit pas un flux d'air adéquat permettant de réduire la concentration de gouttelettes infectieuses. La ventilation mécanique est particulièrement recommandée là où la concentration d'aérosols infectieux peut être élevée, notamment dans :

- les chambres ou les pièces où se trouvent un grand nombre de patients infectieux atteints de TB-MR ;
- les salles de bronchoscopie ;
- les pièces utilisées pour induire les expectorations ;
- les laboratoires qui traitent des échantillons d'expectoration concentrés et des cultures ;
- les salles d'autopsie ou mortuaires.

Si une ventilation mécanique est utilisée, il est important que l'équipement ait une puissance suffisante pour faciliter l'arrivée d'air dans la pièce ou la zone et son évacuation. En d'autres termes, si l'air ne peut pas pénétrer dans la zone, il sera impossible de l'évacuer. Il est également important de chercher à orienter le flux d'air de sorte que les particules infectieuses produites par les patients qui toussent soient dirigées à l'écart des autres.

La forme la plus simple de ventilation mécanique est le ventilateur d'évacuation, qui est généralement encastré dans une fenêtre et évacue l'air de l'intérieur d'une pièce vers l'extérieur. Si ce type de ventilateur est utilisé, il est important de s'assurer que le flux d'air est adéquat, et que l'air circule à travers la pièce. Il est possible de le vérifier à l'aide de tubes fumigènes ou d'autres appareils visant à déterminer la direction du flux d'air.

Les ventilateurs de fenêtre sont les méthodes les moins coûteuses et les plus simples à réaliser pour assurer une ventilation mécanique. Dans la plupart des situations, ils permettent de diluer efficacement l'air contenant les particules infectieuses. Ils peuvent aussi être mieux acceptés par le personnel et les patients que l'ouverture permanente des fenêtres.

La ventilation mécanique a également ses limites :

- Le degré de ventilation dans une pièce peut varier en fonction de l'ouverture des portes ou des fenêtres et de la situation dans les autres pièces qui dépendent du même système de ventilation
- Un mauvais entretien, des coupures d'électricité ou des rénovations mal planifiées peuvent nuire au bon fonctionnement des systèmes.
- Des systèmes de ventilation mécanique mal conçus ou mal entretenus peuvent donner un sentiment trompeur de sécurité au personnel médical.
- ***Contrôle de la ventilation et des systèmes de ventilation :***

Les systèmes de ventilation devraient être régulièrement contrôlés afin de vérifier leur bon fonctionnement. La forme de vérification la plus simple consiste à utiliser de la fumée (par ex. des tubes fumigènes) afin de vérifier que la direction du flux d'air est adéquate. Des tests plus sophistiqués ayant recours à un vélocimètre ou à du gaz traceur peuvent aussi être utilisés pour mesurer le débit d'air et calculer le nombre de changements d'air par heure.

De nombreux pays ont leurs propres normes de ventilation, qui devraient tenir compte de celles publiées par l'ASHRAE, l'American Society of Heating Refrigeration and Air Conditioning Engineers.

- ***Traitement germicide de l'air par rayonnement UV :***

Des études conduites en laboratoire montrent qu'une exposition suffisante à un traitement germicide de l'air par rayonnement UV (UVGI) tue les organismes de *M. tuberculosis*. Aussi certains ont-ils recommandé cette technique comme une mesure d'aménagement peu coûteuse. Pour qu'elle soit efficace, cependant, l'air contaminé doit entrer en contact avec les rayons lumineux, ce qui peut être un sérieux problème lorsque la circulation de l'air est faible. Par ailleurs, si le système UVGI n'est pas installé et entretenu correctement, la surexposition aux rayons peut provoquer des problèmes dermatologiques et oculaires chez les agents de santé et les patients. Une autre limitation importante à l'utilisation de l'UVGI est l'impossibilité d'évaluer son efficacité dans la pratique, du fait notamment de la diversité des produits disponibles, des différentes positions de montage possibles dans une pièce et des différences de brassage de l'air selon les environnements.

Les dispositifs UVGI placés en hauteur sont conçus pour être utilisés quand les pièces sont occupées, et non pour stériliser des pièces vides, comme on le fait couramment dans certaines parties du monde.

Il est beaucoup plus important de décontaminer l'air alors que la source infectieuse et d'autres occupants sont présents, et ce type d'installation permet de le faire tout en limitant les risques de radiation.

Outre ces dispositifs conçus pour être installés en hauteur, on utilise aussi parfois l'action germicide des UV dans les conduites de ventilation, dans les systèmes de stérilisation de l'air entraînés par ventilateur et installés au plafond ou au mur, ou dans les unités portatives que l'on peut déplacer d'une pièce à l'autre.

C. Protection respiratoire individuelle :

Comme ni les mesures administratives ni les mesures d'aménagement ne permettent d'offrir une protection complète, la troisième ligne de défense contre la transmission nosocomiale de la tuberculose est l'utilisation de respirateurs individuels. Ils contiennent un matériau filtrant spécial qui empêche ceux qui les portent d'inhaler de l'air contaminé, notamment par *M. tuberculosis*. Ces respirateurs doivent être ajustés exactement au visage afin de prévenir toute infiltration sur les côtés.

Bien que les respirateurs puissent se révéler très utiles dans la lutte contre l'infection, ils ne remplacent pas des mesures administratives et d'aménagements appropriés [75].

- Masques chirurgicaux :

Il existe d'importantes différences entre un masque et un respirateur. Les masques, notamment les masques chirurgicaux (en tissu ou en papier) :

- visent à empêcher que le porteur du masque transmette des micro-organismes à d'autres, en captant les grosses particules humides près de la source.
- ne constituent pas une protection adéquate pour le porteur contre l'inhalation de gouttelettes infectieuses dans l'air. Les masques ont généralement une capacité de filtrage limitée et sont placés lâchement

sur la bouche et le nez, permettant l'infiltration de gouttelettes de *M. tuberculosis*.

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une mesure prioritaire, des masques jetables/en tissu peuvent être utilisés pour contenir les aérosols de gouttelettes produits par des cas de TB-MR potentiellement infectieux. On peut donc envisager de faire porter des masques jetables ou chirurgicaux aux cas suspects ou connus de TB-MR infectieuse qui sortent de leur chambre pour des procédures médicales essentielles ou d'autres raisons. Cependant, comme les masques chirurgicaux peuvent également permettre de repérer les cas de TB-MR, le risque de stigmatisation doit aussi être pris en considération. Les masques chirurgicaux en tissu peuvent être lavés et réutilisés.

Il est important de se rappeler que les masques chirurgicaux n'offrent pas une protection adéquate contre l'inhalation d'air contaminé par *M. tuberculosis* et ne devraient pas être utilisés à cette fin.

- ***Respirateurs :***

Les respirateurs sont un type de masque qui couvre la bouche et le nez. Contrairement aux masques chirurgicaux, ils contiennent un matériau filtrant spécial et sont conçus pour être bien ajustés au visage de façon à prévenir les infiltrations entre le visage et le bord du masque. Les respirateurs sont capables de filtrer de très petites particules présentes dans l'air, notamment celles de *M. tuberculosis*. Il existe différents types de respirateurs jetables : en forme de coquille, de bec-de-canard et avec une coque rigide soutenant le filtre. Certains peuvent être dotés d'une valve facilitant l'évacuation de l'air. Les respirateurs jetables, par exemple de type N95, sont les plus simples à utiliser et les plus recommandés.

Pour être efficace, un respirateur doit être parfaitement ajusté au visage de l'utilisateur. À défaut, les particules infectieuses emprunteront la voie la plus facile et s'infiltreront par les ouvertures entre le respirateur et le visage de l'utilisateur plutôt que de passer à travers le matériau filtrant.

Comme les respirateurs jetables sont relativement coûteux, il peut être raisonnable de demander au personnel de les réutiliser. Malheureusement, le nombre exact d'utilisations possibles n'est pas déterminé et doit être dicté par l'observation et le bon sens.



Conclusion

Conclusion :

La tuberculose à bacilles multi-résistants est une forme grave de la pathologie tuberculeuse de par la complexité de son traitement et aussi par son caractère invalidant pour le patient.

Le diagnostic est tardif avec pour conséquence l'extension des lésions pulmonaires et le risque de contagion de l'entourage et des agents de santé.

Notre étude souligne les difficultés de la prise en charge et du suivi des patients atteints de TBMR. En effet, beaucoup de patients de l'étude étaient dans une situation précaire, sans emploi, sans prise en charge sociale et/ou sans logement propre, faisant passer au second plan la nécessité du traitement

En aval, les recommandations du retraitement ne sont pas toujours observées, les faiblesses du PNLT laissent prévoir l'éclosion de la multi-résistance.

Le traitement des TB chroniques est long, accompagné d'effets secondaires divers et constants au cours du suivi. Les résultats sont très peu encourageants. La prise en charge nécessite une spécialisation des ressources humaines et du plateau technique. La TB-MR constitue le nouvel écueil de la lutte contre la TB.

En effet tout malade multi-résistant demeure une bombe à retardement qui un jour explosera et fera de nombreux morts, ce qui affaiblira encore plus nos sociétés fragilisées par d'autres fléaux comme la pauvreté, le sida et les conflits.

L'espoir repose sur la prévention par la prise en charge correcte des tuberculeux pharmaco-sensibles et la supervision directe de la prise du traitement.

Résumé

Résumé

Thèse : prise en charge de la tuberculose MDR au Maroc

Auteur : Mlle Baina Sofia

Mots clés : Tuberculose multirésistante, antituberculeux, prise en charge.

Introduction :

La tuberculose multirésistante est devenue un problème majeur de santé publique dans plusieurs pays et un obstacle à l'efficacité de la lutte antituberculeuse dans le monde.

Matériel et méthodes :

Nous avons mené une étude descriptive et rétrospective intéressant 74 patients du service de phthisiologie à l'hôpital Moulay Youssef de Rabat entre Novembre 2011 et Décembre 2013.

Notre étude a pour objectif de décrire le profil épidémiologique, radio-clinique, bactériologique, les modalités de prise en charge des patients.

Résultats :

L'âge moyen des patients était de 35 ans avec une prédominance masculine, 30% habitaient la région de Rabat, 47% avaient un niveau d'instruction inférieur ou égal au primaire, 58% étaient sans emplois. Les habitudes toxiques sont : le tabac dans 46%, alcool dans 11%, le cannabis dans 15% avec une association tabac-cannabis dans 13% des cas. Parmi les antécédents des patients, le HIV était retrouvé dans 8%, le diabète dans 5%, la schizophrénie dans 3% des cas. La clinique objectivait une fièvre dans 44%, une toux chronique avec expectorations dans 52%, un amaigrissement et une altération de l'état général dans respectivement 47% et 41% des cas. La radiographie thoracique montrait 36% d'opacités isolées et/ou associées à des excavations, 11% d'excavations et une miliaire chez un patient. L'antibiogramme a objectivé une résistance à RH dans 22%, à RHS dans 18%, à RHSE dans 12% des cas. Les protocoles thérapeutiques étaient Cm-Cs-Lfx-Eto-PAS-Vit B6 dans 30%, Km-Cs-Lfx-PAS-Eto-VitB6 dans 18%, Km-Cs-Lfx-Eto-Etb-PZA-Vit B6 dans 20% des cas.

Conclusion : l'introduction du Genexpert dans le programme national de lutte anti tuberculeuse et des nouveaux médicaments amélioreraient la prise en charge et le pronostic de cette maladie.

Summary

Thesis: Management of multidrug-resistant tuberculosis in Morocco

Author: Miss Sofia Baina

Keywords: multidrug-resistant tuberculosis , antituberculosis, Management.

Introduction: multidrug-resistant tuberculosis has become a major public health problem in many countries and an obstacle to the effectiveness of tuberculosis control worldwide.

Materials and methods: We conducted a descriptive and retrospective study of 74 patients who were hospitalized in the hospital Moulay Youssef phtisiology service between November 2011 and December 2013 .

Our study aims to describe the epidemiological profile, radiological, bacteriological and terms of patients management.

results:

- The average age of patients was 35 years old with a male predominance , 30% lived in the region of Rabat, 47% had an education level less than or equal to the primary, 58% were unemployed . Toxic habits : smoking was found in 46% , alcohol in 11% , cannabis in 15% and combination tobacco - cannabis in 13 % of cases. Among patients histories, HIV was found in 8%, diabetes in 5%, schizophrenia in 3% of cases. The clinic objectified fever in 44%, chronic cough with sputum in 52% , weight loss and impaired general condition in respectively 47% and 41 % of cases. Chest radiography showed 36% opacities isolated and/or associated with excavations, 11% of excavations and miliary in a patient. Antimicrobial susceptibility objectified RH resistance in 22 %RHS resistance in 18%, RHSE resistance in 12% and R resistance in 12 % of cases. Treatment protocols followed were Cm- Cs- LFX - Eto- PAS -Vit B6 in 30% , Km - Cs- LFX -PAS - Eto- VitB6 in 18% , Km - Cs- LFX - Eto- Etb - PZA -Vit B6 in 20% of cases.

Insertion of GeneXpert in the national tuberculosis program and new drugs introduction has improved the management and prognosis of this disease.

ملخص

عنوان : تكفل السل المقاوم للأدوية في المغرب

من طرف : صوفيا باينة

الكلمات الرئيسية : السل المقاوم للأدوية المتعددة و الأدوية المضادة للسل ، تكفل.

مقدمة: أصبح السل المقاوم للأدوية المتعددة معضلة صحية رئيسية يشكل عبءة أمام فعالية مكافحة السل في أنحاء العالم.

الوسائل و الآليات:

عملنا هذا هو دراسة رجعية ل74 مصاب بداء السل المقاوم للأدوية نقلوا الى قسم الأمراض الرئوية لمستشفى مولاي يوسف في الفترة الممتدة ما بين نوفمبر 2011 و ديسمبر 2013.

النتائج:

متوسط عمر المرضى هو 35 عاما مع حضور أكبر للذكور، 30% يعيشون في ضواحي مدينة الرباط و 47 % منهم لا يتعدى مستواهم الدراسي الابتدائي، و 58 % منهم عاطلين عن العمل. أمّا في ما يخصّ العادات السامة فالتدخين سجّل لدى 46 % من المرضى و الكحول لدى 11% و الحشيش لدى 15 % فيما سجّل التدخين و الحشيش معا لدى 13 % من الحالات. قد وجد فيروس نقص المناعة البشرية لدى 8 % من الحالات ، والسكري لدى 5 % ، والفصام لدى 3 % من الحالات. و لوحظت الحمى لدى 44 % ، والسعال المزمن مع تنخّم لدى 52 % ، وفقدان الوزن لدى 47 % و ضعف الحالة العامة لدى 41 % من الحالات. وقد أظهر تصوير الأشعة للصدر 36 % من العاتمات المرتبطة بالحفريات، و 35 % عاتمة معزولة ، و 11% من الحفريات و دخني لدى مريض واحد. فيما سجّل اختبار القابلية أنّ 22 % من الحالات أظهرت مقاومة ل RH، و 18 % من الحالات أظهرت مقاومة ل RSHS، و 12 % من الحالات أظهرت مقاومة ل RHSE، و 12 % من الحالات التي أظهرت مقاومة ل R. البروتوكولات العلاجية المتبنّاة كانت هي Km-Cs-Lfx-Eto-PAS-Vit B6 ل 30 % من الحالات، و Km-Cs-Lfx-Eto-Etb-PZA-Vit B6 و 18% من الحالات، و Km-Cs-Lfx-Eto-Etb-PZA-Vit B6 و 20% من الحالات.

الخاتمة: إدماج اختبار جنيسبير و إدخال أدوية جديدة ساهم في تطوير التشخيص لهذا المرض والعلاج والمرافقة.



Bibliographie

Bibliographie

- [1]. Caminero J. A. *Tuberculose à germes multirésistants aux médicaments : épidémiologie, facteurs de risque et dépistage des cas. INT J TUBERC LUNG DIS 2010 ; 14(4):382–390.*
- [2]. CANETTI G, G. J. *Percentage of isoniazid-resistant and streptomycin-resistant variants in wild strains of Mycobacterium tuberculosis on Loewenstein-Jensen medium. Paris: Ann Inst Pasteur . 1961 .*
- [3]. Jeanne Maugein, Audrey Chemoulb. *La résistance aux antituberculeux. Revue francophone des laboratoires – MAI 2010- N°422 : 43-50 .*
- [4]. Y. Zhang and W. Yew, *Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis, Int J Tuberc Lung Dis Novembre 2009, pp. 1320-1330.*
- [5]. Veziris N, Cambau E, Soungakoff W. *Resistance aux antituberculeux. 2010 .*
- [6]. Scorpio A, L.-L. P. *Characterisation of pncA mutations in pyrazinamide-resistant Mycobacterium tuberculosis Antimicrob Agents Chemother 1997;41:540-3.*
- [7]. Safi H, S. B. *Transfer of embB codon 306 mutations into clinical Mycobacterium tuberculosis strains alters susceptibility to ethambutol, isoniazid and rifampin. Antimicrob Agents Chemother 2008 .*
- [8]. Matrat S, V. N. *Functional analysis of DNA gyrase mutant enzymes carrying mutations at position 88 in the A subunit found in clinical strain of Mycobacterium tuberculosis resistant to fluoroquinolone. . Antimicrob Agents Chemother 2006 .*
- [9]. Feng Z, B. R. *Role of Mycobacterium smegmatis D-alanine: D-alanine ligase and D-alanine racemase in the mechanisms of action and of resistance to the peptidoglycan inhibitor D-cycloserine. . Antimicrob Agents Chemother 2003 .*
- [10]. *World Health Organization, Multidrug and extensively drugresistant TB (M/XDR-TB). Global report on surveillance and response 2013. Geneva.*
- [11]. *Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies. Guide de la lutte Antituberculeuse, à l'usage des professionnels de la santé. Avril 2011 .*
- [12]. *Organisation mondiale de la santé. Le profil de la Tuberculose au Maroc. WHO/HTM/TB/2012. https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=MA&outtype=html&LAN=FR*

- [13]. Horo k., Aka-danguy E, Kouassi BokoA, N'gom A.S., Gode C.V ., Ahui Brou J.M. , Motuom A.F, Koffi N. *Tuberculose multirésistante : à propos de 81patients suivis dans un service de pneumologie en Cote d'Ivoire Rev Pneumol clin 2010 .*
- [14]. Van Deun A, Salim MA, Das AP, Bastian I, Portaels F. *Results in standardised regimen for multidrug-resistant tuberculosis in bangladesh. Int J Tuberc Lung Dis 2004;9:231-2.*
- [15]. Ahui M et al. , *évaluation du traitement de la tuberculose multi-résistante en Côte d'Ivoire de 2008 à 2010. Rev de pneum clin 2013.*
- [16]. Veziris N, Robert J. *Tuberculose multi-résistante : prise en charge. Rev Infectiol 2003;18:185—9.*
- [17]. Boehme CC, Nabeta P, et al. *Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance : a multicentre implementation study. Lancet 2011; 377: 1495-1505.*
- [18]. Ouattara et al. *Problématique de la prise en charge de la tuberculose chronique au service de pneumologie du CHU du Point G. Abstract Rev des mal resp, janvier 2013.*
- [19]. Aka-Danguy E, Horo K, Kouassi BA. *Problématique de la prise en charge des rechutes et des échecs de tuberculose à Abidjan.Rev Pneumol Trop 2004;2:16—24.*
- [20]. Messadi F, El Jed F, Ayoub A, Benzarti M, Boujaafar N,Zribi M. *Tuberculose multi-résistante en tunisie. HMA (Sousse)1998;10:29—31.*
- [21]. Kouassi B et al. , *Profil épidémiologique et microbiologique des malades tuberculeux en situation d'échec ou de rechute à Abidjan .2004, 336-337.*
- [22]. Greffe S et al. , *prise en charge de la tuberculose multi-résistante dans trois hôpitaux français. Rev med et mal infectieuses 2011, 20-24.*
- [23]. Rakotomizao et al. *Aspects épidémio-cliniques de la tuberculose multi-résistante au CHU d'Antananarivo. Abstract Rev des Mal Resp A170, janvier 2014.*
- [24]. Nacef et al., *tuberculose multi-résistante : à propos de 26 cas. Abstract Rev des Mal Resp, Janvier 2013, A175-A176.*
- [25]. Gimmi et al. *Tuberculose multirésistante guérissable en suisse. Forum Med Suisse N°4, Janvier 2003.*
- [26]. *Ulmasova et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Uzbekistan results of a nationwide survey,2010 to 2011. Euro Surveill. 2013.*

- [27]. Anderson LF, Tamne S, Watson JP, Cohen T, Mitnick C, Brown T, robniewski F, Abubakar I. *Treatment outcome of multi-drug resistant tuberculosis in the United Kingdom: retrospective-prospective cohort study from 2004 to 2007. Euro Surveill. 2013.*
- [28]. Robert J, Veziris N, Truffot-Pernot C, Grigorescu C, Jarlier V. *La tuberculose multirésistante en France : surveillance et prise en charge, 1992–2002. BEH 2005;17–18:78–80.*
- [29]. Uffredi ML, Truffot-Pernot C, Dautzenberg B, Renard M, Jarlier V, Robert J. *An intervention programme for the management of multidrug-resistant tuberculosis in France. Int J Antimicrob Agents 2007;29(4):434–9 [Epub 2007 Feb 14].*
- [30]. *Tuberculose et Tabac. Organisation mondiale de la santé, Novembre 2009.*
http://www.who.int/tobacco/publications/health_effects/tb_tobacco_fact_sheet_fr.pdf?ua=1
- [31]. Hamdi et al. *Récidive de la tuberculose : à propos de 53cas. Abstract Rev des Mal Resp A176, Janv 2013.*
- [32]. Ahui BJM, Horo K, Brou-Gode VC, Kouassi AB, Demine B, AnonJC, et al. *Apport du traitement chirurgical de la tuberculose à bacilles résistants au cours du suivi médical expérience du service de pneumologie du CHU de Cocody : à propos de cinq observations. Abstract Rev Pneumol Clin 2011;67:170–3.*
- [33]. Phyu S, Iwin T, Ti T, Maung Ww, Shein SS, Grewal HM. *Drugresistant tuberculosis in Yangon, Myamar. Scand J Infect Dis 2005;37:846–51.*
- [34]. Affolabi et al. *Résistance aux médicaments antituberculeux chez les cas de tuberculose pulmonaire nouveaux ou traités antérieurement à Cotonou, Bénin. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11(11): 1221-1224.*
- [35]. Bruchfeld J, Aderaye G, Palme I B, et al. *Molecular epidemiology and drug resistance of Mycobacterium tu-berculosis isolates from Ethiopian pulmonary tuberculo-sis patients with and without human immunodeficiency virus infection. J Clin Microbiol 2002; 40: 1636–1643.*
- [36]. Owusu-Dabo E, Adjei O, Meyer C, et al. *Mycobacterium tuberculosis drug resistance, Ghana. Emerg Infect Dis 2006; 12:170–172.*
- [37]. GORDIN F, NELSON ET, MATTS JP, COHN DL, BENATOR D et al. - *The impact of human immuno-deficiency virus infection on drug resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 1454, 1478-1483.*
- [38]. FRIEDEN TR, STERLING T, PABLOS MENDE A, KILBURN JO, CANTHEN GM & DOOLEY SW - *The emergence of drug resistant in New-York City. N Engl J Med, 1993, 328-527.*

- [39]. GROSSET J - *Fréquence et gravité actuelles de la résistance mycobactérienne aux antibiotiques. Ann Institut Pasteur :Actualité, 1993, 4, 196-202.*
- [40]. Bouvet E. *Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003: 38-41.*
- [41]. BASHARM., ALCABES P., ROMW.N. et al ; *Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997 Chest, 2001 Nov, 120(5) ; 1514-1519.*
- [42]. Wang CS Yang CJ, Chen HC, et al . *Impact of type 2 diabetes on manifestation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis. Epidemiol Infect 2009; 137(2): 203-10*
- [43]. Escudero E, Pena JM, Alvarez-Sala R, Vasquez JJ, Ortega A. *Multidrug-resistant tuberculosis without HIV infection : success with individualised therapy. Int J Tuberc Lung Dis 2003;7:347-53*
- [44]. J.R.Rakotomizao, D.Randriamanana, J.Rakotoson, M.Tiaray, A.Andrianarisoa. *Aspects épidémiocliniques de la tuberculose multirésistante au CHU d'Antananarivo. Abstract Rev des Mal Resp, Janvier 2014.*
- [45]. Harries A D, Nyirenda T E, Kemp J R, Squire B S, Godfrey-Faussett P, Salaniponi F M L. *Management and outcome of tuberculosis patients who fail treatment under routine programme conditions in Malawi. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7: 1040– 1044.*
- [46]. Tuberculosis Research Centre Chennai, Indian Council of Medical Research. *Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5: 40–45 .*
- [47]. Quy H T W, Lan N T N, Borgdorff M W, et al. *Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: is the standard re-treatment regimen adequate? Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7: 631– 636 .*
- [48]. Chavez Pachas A M, Blank R, Smith Fawzi M C, Bayona J, Becerra M C, Mitnick C D. *Identifying early treatment failure on Category I therapy for pulmonary tuberculosis in Lima Ciudad, Peru. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8: 52–58.*
- [49]. *World Health Organization. Guidelines of the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/ 2006.361. Geneva, Switzerland: WHO, 2006: pp 1–174.*
- [50]. Heldal E, Arnadottir T, Cruz J R, Tardencilla A, Chacon L. *Low failure rate in standardised retreatment of tuberculosis in Nicaragua: patient category, drug resistance and survival of 'chronic' patients. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5: 129–136.*

- [51]. Furin J, Gegia M, Mitnick C, Rich M, Shin S, Becerra M et al. *Eliminating the category II retreatment regimen from national tuberculosis programme guidelines: the Georgian experience. Bull World Health Organ* 2012; 90 (1):63-6.
- [52]. El Fadi et al., *la tuberculose multirésistante (TB-MR). Abstract Congrès pneumologie de langue française, Lyon. 2012*
- [53]. El Fadi et al. *La tuberculose chronique à propos de 24 cas. Abstract Congrès pneumologie de langue française, Lyon. 2012*
- [54]. Aniked et al. *La prise en charge de la Tuberculose multirésistante (expérience de l'hôpital Moulay Youssef de Rabat). Abstract Rev des Mal Resp (2012) : 127.*
- [55]. Nguyen et al. *Caractéristiques cliniques et paracliniques des patients atteints d'une récurrence tuberculeuse avec un phénotype résistant. Abstract J Fran Viet Pneu 2011 ; 02(03) :1-78.*
- [56]. Sung SW, Kang CH, Kim YT, Han SK, Shim YS, Kim JH. *Surgery Increased the chance of cure in multi-drug resistant pulmonary tuberculosis. Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:187-93.
- [57]. Park SK, Kim CT, Song SD. *Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. Int J Tuberc Lung Dis* 1998 ;2 :877-84.
- [58]. B. Kouassi, A. N'gom, C. Godé, J.M. Ahui Brou, K. Horoa, H.B. Anomaa, E. Aka-Danguya, N. Koffia, M.O. Koffia, M. Itchya, J.C. Anonb, M.N. Anoa, F.S. Manewaa, K.F. Konatéa, A. Gro Bia. *Prise en charge conjointe tuberculose-VIH dans le service de pneumologie du CHU de Cocody. Abstract Rev des Mal Resp A168. Janvier 2013.*
- [59]. TRUFFOT-PERNOT C, VEZIRIS N. *Bacteriological tests for tuberculosis. Rev Mal Respir. Octobre 2011;28(8):1034-47.*
- [60]. Sangaré L et al., *Résistance aux antituberculeux chez les cas de tuberculose pulmonaire nouveaux ou traités antérieurement au Burkina Faso. INT J Tuberc Lung Dis* 14(11) 2010 :1424-1429
- [61]. Y. Bouznad et al. *Tolérance de la chimiothérapie antituberculeuse au cours de la tuberculose pulmonaire à bacilles multirésistants : à propos de 66 cas. Abstract Rev des Mal Resp (2013) :168.*
- [62]. Drobniewski F et al. *Diagnosis of tuberculosis and drug resistance. Abstract The International Journal of Tuberculosis and Lung diseases. 2013 .*
- [63]. Chevalier B et al., *Épidémiologie de la résistance de Mycobacterium tuberculosis aux antituberculeux à l'hôpital principal de Dakar. Étude rétrospective sur quatre ans (2000—2003). Rev de Pneum clinique (2010)66,266-271.*
- [64]. *Organisation mondiale de la santé. Conditions à remplir dans les pays pour la mise en œuvre du système Xpert MTB/RIF et actions essentielles à ce niveau. WHO/HTM/TB/2011.12.*

- [65]. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, Dendukuri N. *Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD009593. DOI: 10.1002/14651858.CD009593.pub2 .*
- [66]. Richter E., Weizenegger M., Rusch-Gerdes S., et al. *Evaluation of genotype MTBC assay for differentiation of clinical Mycobacterium tuberculosis complex isolates J Clin Microbiol 2003; 41: 2672-2675.*
- [67]. Fréchet-jachym M, Métivier N. *Abstract Tuberculose résistante EMC pneumologie, 6-019-A-35.*
- [68]. *Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies. Protocole de gestion de la tuberculose pharmaco résistante, Maroc 2012.*
- [69]. Chiang C-Y, Caminero J. A, Enarson D. A. *Déclaration de la tuberculose à germes multirésistants : proposition d'une définition pour le résultat du traitement « échec ». INT J TUBERC LUNG DIS 13(5):548–550. 2009.*
- [70]. Furin JJ, Mitnick CD, Shin SS, Bayona J, Becerra MC, SinglerJM, et al. *Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:648—55.*
- [71]. Braun E, Couraud S, Perpoint T, Chidiac C, Peyramond D, Lina G, Ader F. *Etude de la prise en charge de treize cas de tuberculose multirésistante. JNI Tours, juin 2012.*
- [72]. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcántara F, et al. *Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. N Engl J Med 2003;348:119—28.*
- [73]. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan Jli Huynch ML, Goble M, et al. *Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2004;169 :1103-9.*
- [74]. Dooley K, Lahlou O, Ghali I, et al. *Risk factors for tuberculosis treatment failure, default, or relapse and outcomes of retreatment in Morocco. BMC Public Health 2011;28:11—40*
- [75]. *Association médicale mondiale. Cours sur la tuberculose multi-résistante. 2008.*
- [76]. Perriot J, Chambonnet E, Eschalier A. *Les effets indésirables des antituberculeux et prise en charge. Abstract Rev des Mal Resp 542-555, 2011.*
- [77]. Polard E. *la pharmacovigilance des antibiotiques. Exemples de quelques effets indésirables rapportés avec les bêta-lactamines, Les fluoroquinolones, les macrolides et les cyclines. Lettre infectiol 2005 :20 : 238-46.*

- [78]. Y. Bouznad , B. Larbani , S. Nafti. *Tolérance de la chimiothérapie antituberculeuse au cours de la tuberculose pulmonaire à bacilles multirésistants : à propos de 66 cas. Abstract Rev des Mal Resp A 168. Janvier 2013.*
- [81]. S. Toujani, S. Hbibech, M. Mjid, S. Dhaoui, N. Ben Salah, B. Louzir, Y. Ouahchi, J. Daghfous, N. Mehiri, J. Chérif, M. Béji. *Les effets indésirables graves du traitement anti tuberculeux. Abstract Rev des Mal Resp A170. Janvier 2014.*
- [81]. OMS. *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008. WHO/HTM/TB/2008.402.*
- [81]. L. Amro, N. Ouboulmane, A. Alaoui-Yazidi. *Tuberculose et diabète : à propos de 39 cas. Abstract Rev des Mal Resp A176, Janv 2013.*
- [82]. P. Vega, A. Sweetland, J. Acha, H. Castillo, D. Guerra, M. C. Smith Fawzi, S. Shin. *Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2004 8(6):749–759.*
- [83]. Veziris et al., *Les nouveaux antituberculeux : Nouvelles molécules. Journal des Anti-infectieux A 133-140, 2013.*
- [84]. Haagsma AC, Podasca I, Koul A, Andries K, Guillemont J, Lill H, et al. *Probing the interaction of the diarylquinoline TMC207 with its target mycobacterial ATP synthase. Plos One 2011;6(8).*
- [85]. Haagsma AC, Abdillahi-Ibrahim R, Wagner MJ, Krab K, Vergauwen K, Guillemont J, et al. *Selectivity of TMC207 towards mycobacterial ATP synthase compared with that towards the eukaryotic homologue. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(3):1290–2.*
- [86]. Koul A, Dendouga N, Vergauwen K, Molenberghs B, Vranckx L, Willebrords R, et al. *Diarylquinolines target subunit c of myco-bacterial ATP synthase. Nat Chem Biol 2007;3(6):323–4.*
- [87]. Huitric E, Verhasselt P, Andries K, Hoffner SE. *In vitro anti-mycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor. Antimicrob Agents Chemother 2007;51(11):4202–4.*
- [88]. Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR, Sherman DR, Arain TM, Langhorne MH, et al. *A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. Nature 2000;405(6789):962–6.*
- [89]. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, Sasaki H, et al. *OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazoaxo-zole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. Plos Med 2006;3(11):e466.*

- [90]. Manjunatha U, Boshoff HI, Barry CE. The mechanism of action of PA-824: novel insights from transcriptional profiling. *Commun Integr Biol* 2009;2(3):215—8.
- [91]. Singh R, Manjunatha U, Boshoff HIM, Ha YH, Niyomrattanakit P, Ledwidge R, et al. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release. *Science* 2008; 322(5906):1392—5.
- [92]. Lenaerts AJ, Gruppo V, Marietta KS, Johnson CM, Driscoll DK, Tompkins NM, et al. Preclinical testing of the nitroimidazopyran PA-824 for activity against *Mycobacterium tuberculosis* in a series of *in vitro* and *in vivo* models. *Antimicrob Agents Chemo-ther* 2005;49(6):2294—301.
- [93]. Hu Y, Coates ARM, Mitchison DA. Comparison of the sterilising activities of the nitroimidazopyran PA-824 and moxifloxacin against persisting *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(1):69—73..
- [94]. Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, Symons G, Venter A, Donald PR, et al. 14-day bactericidal activity of PA- 824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combina- tions: a randomised trial. *Lancet* 2012;380:986—93.
- [95]. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera- Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;366(23): 2151—60.
- [96]. Protopopova M, Hanrahan C, Nikonenko B, Samala R, Chen P, Gearhart J, et al. Identification of a new antitubercular drug candidate, SQ109, from a combinatorial library of 1,2-ethyle-nediamines. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(5):968—74.
- [97]. Tahlan K, Wilson R, Kastrinsky DB, Arora K, Nair V, Fischer E, et al. SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of tre-halose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(4):1797—809.
- [98]. Hoelscher M. Extended early bactericidal activity, safety, tolerability, and pharmacokinetics of SQ109. *International Consortium for Trials of Chemotherapeutic Agents in Tuberculosis (INTERTB)*. London; 2012.
- [99]. Williams KN, Stover CK, Zhu T, Tasneen R, Tyagi S, Grosset JH, et al. Promising antituberculosis activity of the oxazolidinone PNU-100480 relative to that of linezolid in a Murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(4):1314—9.
- [100]. Williams KN, Brickner SJ, Stover CK, Zhu T, Ogden A, Tasneen R, et al. Addition of PNU-100480 to first-line drugs shortens the time needed to cure Murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(4):371—6.

[101]. Wallis RS, Jakubiec W, Kumar V, Bedarida G, Silvia A, Paige D, et al. Biomarker-assisted dose selection for safety and efficacy in early development of PNU-100480 for tuberculosis. *Anti-microb Agents Chemother* 2011;55(2):567—74.

[102]. Makarov V, Manina G, Mikusova K, Mollmann U, Ryabova O, Saint-Joanis B, et al. Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking Arabinan synthesis. *Science* 2009;324(5928):801—4.

[103]. Neres J, Pojer F, Molteni E, Chiarelli LR, Dhar N, Boy-Röttger S, et al. Structural basis for benzothiazinone-mediated killing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Transl Med* 2012;4(150):150ra121.

[104]. Zhang M, Sala C, Hartkoorn RC, Dhar N, Mendoza-Losana A, Cole ST. Streptomycin-starved *Mycobacterium tuberculosis* 18b, a drug discovery tool for latent tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(11):5782—9.

[105]. DROBNIIEWSKI F et al., antibiotic resistant tuberculosis in the united kingdom : 1993-1999. *Abstract International Journal Of Respiratory Medicine*, June 2002 . 57(6),477-482.

[106]. RAVIGLIONE M.C., PIO A. Evolution of WHO policies for tuberculosis control 1948-2001 *Lancet*, 2002 Mar., 359(9308), 775-806 .

Annexes

Table des annexes

Fiche d'exploitation	Page 120
----------------------------	----------

Fiche d'exploitation

IDENTITE

Nom :
Prénom :
Age :
Sexe :

N° de dossier :
Niveau socioéconomique :
Profession :
Résidence :

MOTIF D'HOSPITALISATION :

ATDCS :

- Médicaux :
ATCD de tuberculose
Diabète
HIV :

Néoplasie associée
Autres :

- Habitudes toxiques :
Tabac : Alcool Toxicomanie
- Traitement antérieur :
o Schémas thérapeutiques :
T1 T2
Durée :
Evolution :

CLINIQUE

- Signes généraux :
 - o Fièvre
 - o Altération de l'état général
 - o Asthénie
 - o AMG
- Signes fonctionnels :
 - o Toux
 - o Douleur thoracique
 - o Kg non chiffré :
 - o Expectorat° purulentes
 - o Dyspnée :
 - o Muqueuses
 - o Signes extraréspiratoires :
 - o Hémoptysie
 - o Sueurs nocturnes
- Examen clinique :
 - o Poids :
 - o Taille :
 - o Examen pleuro pulmonaire :
 - o Autres :

BILAN PARACLINIQUE

- Sérologie HIV :
- Radio pulmonaire :
 - o Types de lésions :
- Biologie :
 - o BK à l'ED :
 - o Dosage du gène Xpert :
 - o Culture :
- Antibiogramme :
 - o Résistance

TRAITEMENT PRESCRIT (

EVOLUTION

	Début ttt	1 ^{er} mois	2 ^{ème}	3 ^{ème}	4 ^{ème}	5 ^{ème}	6 ^{ème}	7 ^{ème}	8 ^{ème}	9 ^{ème}
Clinique										
Radiologique										
BK à ED										
Culture										

RESULTAT DU TRAITEMENT

Itt achevé
 Itt abandonné
 Guérison
 Echec
 Décès

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقبت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

التكفل بالسبل المقاوم للأدوية في المغرب

تجربة مستشفى مولاي يوسف

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة : صوفيا باينة

المزودة في: 17 يناير 1988 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: السبل المقاوم للأدوية المتعددة - الأدوية المضادة للسبل - التكفل.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: جمال الدين بورقادي

أستاذ في الأمراض الصدرية

مشرفة

السيدة: جودة بنعمور

أستاذة في الأمراض الصدرية

أعضاء

السيدة: منى الصوالحي

أستاذة في الأمراض الصدرية

السيدة: رشيدة الزهراوي

أستاذة في الأمراض الصدرية