

2020-04

# Aspect évolutif des malades traités pour une tuberculose multi résistante au Burundi

Nzisabira, Emile

UB, Faculté de Médecine

---

<https://repository.ub.edu.bi/handle/123456789/340>

*Téléchargé depuis le dépôt institutionnel officiel de l'Université du Burundi*



FACULTE DE MEDECINE

«ASPECT EVOLUTIF DES MALADES TRAITES POUR UNE  
TUBERCULOSE MULTIRESSISTANTE AU BURUNDI»

par

NZISABIRA Emile

**Directeur de thèse :**

Pr KAMAMFU Gaspard

**Co-directeur :**

Dr Michel SAWADOGO

Thèse présentée et soutenue  
publiquement en vue de l'obtention  
du grade de **Docteur en Médecine**

Bujumbura, Avril 2020

## **LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE MEDECINE (Année Académique 2018-2019)**

### **I. BUREAU DECANAL**

1. Pr Jean Baptiste NGOMIRAKIZA : Doyen
2. Pr Martin MANIRAKIZA : 1<sup>er</sup> Vice-Doyen
3. Dr Désiré NISUBIRE : 2<sup>ème</sup> Vice-Doyen

### **II. PROFESSEURS EMERITES**

1. Pr Evariste NDABANEZE : Synthèse clinique et thérapeutique
2. Pr Gabriel NDAYISABA : Pathologie Chirurgicale
3. Pr Richard KARAYUBA : Pathologie Chirurgicale

### **III. PROFESSEURS ORDINAIRES**

1. Pr Théodore NIYONGABO : Pathologies Infectieuses et Parasitaires
2. Pr Léopold NZISABIRA : Neurologie
3. Pr Gaspard KAMAMFU : Pneumologie
4. Pr Aloys NIYONGABO : Biochimie Structurale et Métabolique
5. Pr Frédéric NSABIYUMVA : Pharmacologie Spéciale, Endocrinologie
6. Pr Rénovat NTAGIRABIRI : Gastro-Entérologie, Hépatologie
7. Pr Elysée BARANSAKA : Cardiologie

8. Pr Jean Baptiste NGOMIRAKIZA : Hépatologie, Nutrition, Physiologie  
et Sémiologie Digestive

#### **IV. PROFESSEURS ASSOCIES**

1. Pr Déogratias NIYUNGEKO : Pédiatrie
2. Pr Gordien NGENDAKURIYO : O.R.L
3. Pr Salvator HARERIMANA : Obstétrique
4. Pr Serge BAHIMANGA : Pédiatrie
5. Pr Claudette NDAYIKUNDA : Hématologie Fondamentale, Hématologie  
Clinique, Biochimie Pathologique
6. Pr Hélène BUKURU : Pédiatrie
7. Pr Joseph NYANDWI : Néphrologie, Sémiologie et Physiologie
8. Pr Sylvestre BAZIKAMWE : Gynécologie –Obstétrique et Soins  
Maternels et Infantiles
9. Pr J. Claude NIYONDIKO : Anatomie
10. Pr Eugène NDIRAHISHA : Endocrinologie, Physiologie et Sémiologie  
Cardiaques
11. Pr François NDIKUMWENAYO : Physiologie, Education à la Citoyenneté
12. Pr Patrice BARASUKANA : Neuro-Anatomie, Synthèse clinique,  
Physiologie neurologique, Sémiologie  
neurologique
13. Pr Sébastien MANIRAKIZA : Imagerie Médicale
14. Pr Déogratias NTUKAMAZINA : Gynécologie-Obstétrique
15. Pr Alexis SINZAKARAYE : Rhumatologie et Médecine Physique et de  
Réadaptation

16. Pr Martin MANIRAKIZA : Pathologies Infectieuses et Parasitaires,  
Endocrinologie
17. Pr Lévi KANDEKE : Ophtalmologie
18. Pr Pontien NDABASHINZE : Pédiatrie
19. Pr Léonard BIVAHAGUMYE : Anatomie Tête et Cou, Sémiologie  
Chirurgicale.
20. Pr Stanislas HARAKANDI : Soins Palliatifs, Anesthésie-réanimation
21. Pr AMANI Moïbéni : Sémiologie Médicale et Physiologie
22. Pr Paul BANDEREMBAKO : Urologie

## **V.CHARGES DE COURS**

1. Dr Louis NGENDAHOYO : Anatomie pathologie
2. Dr Emmanuel GIKORO : Imagerie Médicale.
3. Dr Hermann NIMPAYE : Parasitologie, Entomologie Médicale
4. Dr Désiré NISUBIRE : Biologie Moléculaire, Cytologie et  
Génétique
5. Dr Gilbert NDAYIZEYE : Anatomie
6. Dr NDAYISHIMIYE Alice : Pédiatrie
7. Dr MUREKATETE Chantal : Radiologie
8. Dr Jean Claude MBONICURA : Pathologie Chirurgicale
9. Dr Thierry SIBOMANA : Pneumologie
10. Dr Thoto Shabani MAREBO : Urologie
11. Dr Jean Bosco BIZIMANA : Neuro-Anatomie
12. Dr Zacharie NDIZEYE : Méthodologie de la Recherche,  
Epidémiologie et Déontologie
13. Dr Daniel NDUWAYO : Neuro-Physiologie

## **VI. CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

1. Dr Jacques NDIKUBAGENZI : Hygiène et Epidémiologie
2. Dr Sandra NKURUNZIZA : Introduction à la Santé Publique
3. Dr Alexandre NIYONKURU : Médecine nucléaire

## **VII. MAITRES ASSISTANTS**

1. Mme Claire NDAYIKENGURUKIYE : Immunologie, Bactériologie, Virologie et Mycologie
2. Ph Ramadhan NYANDWI : Pharmacologie Générale
3. Dr Désiré HABONIMANA : Epidémiologie
4. Dr Jean Claude NKURUNZIZA : Administration des Services de Santé

## **VIII. ASSISTANTS**

1. Dr Paulin BARAMBURIYE : Anatomie
2. Dr Roméo IRANKUNDA : Physiologie
3. Dr IRANGABIYE Eloi : Histologie
4. Dr NTAWUYAMARA Epipode : Biochimie
5. Dr Evrard NIYONKURU : Anatomie Pathologie

## **IX. ENSEIGNANTS A TEMPS PARTIEL**

1. Dr Elie MUPERA : Dermatologie
2. Dr Sylvère SAKUBU : Psychiatrie

3. Dr Gaspard MARERWA : Anatomie Pathologie Spéciale
4. Dr Thadée BARANCIRA : Physique
5. Dr Léopold HAVYARIMANA : Chimie Générale et Organique
6. Dr KAYOYA Jean Bosco : Bio statistique
7. Dr Juvénal MUYUKU : Stomatologie
8. Mr Bonaventure NIYOYANDOYE : Psychologie Générale
9. Mr Eric NIYIKIZA : Maths
10. Mr Ferdinand NCABWENGE : Anglais Médical
11. Dr Alexis BANUZA : Informatique
12. Mme Patricie BARAHINDUKA : Soins Infirmiers
13. Dr KAMO Emmanuel : Médecine du Travail
14. Dr Sylvain NIYONKURU : Sémiologie Chirurgicale I
15. Dr Canisius HAVYARIMANA : Sémiologie Chirurgicale II
16. Dr Didier KAMATARI : Anatomie

## **DEDICACES**

-A toi, ma très chère mère, qui m'as donné la vie ; c'est grâce à tes bénédictions incessantes que j'ai pu parcourir tout ce chemin. Très chère mère, que Dieu te donne une longue vie ;

-A mon regretté père qui m'a quitté inopinément dans ma petite enfance. Cher père, je reconnais tes préoccupations envers moi, je te dédie mon travail comme modeste témoignage de mon profond amour et mon respect illimité ;

-A mes frères et sœurs ;

-A mes oncles et tantes ;

-A toutes mes connaissances ;

-A la 35<sup>ème</sup> promotion de la Faculté de Médecine de Bujumbura pour des joies et peines partagées ;

Nous dédions cette thèse

## REMERCIEMENTS

Mes remerciements les plus sincères au **Professeur KAMAMFU Gaspard**. Votre disponibilité, votre rigueur scientifique, vos conseils, vos avis et vos précieuses suggestions m'ont aidé à réaliser aux mieux ce travail ;

**Au Pr François NDIKUMWENAYO ; président du jury**, nous sommes très honorés par votre acceptation de juger ce travail de recherche et de faire partie du jury. Trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect ;

**Au Pr Martin MANIRAKIZA; membre du jury**, c'est un immense honneur de vous compter parmi nos juges. Trouvez ici le témoignage de toute notre gratitude et de notre reconnaissance ;

**A l'ONG « Action Damien » et spécialement au Docteur Michel SAWADOGO**, son représentant légal, codirecteur de cette thèse, vos avis, votre soutien nous ont permis de réaliser au mieux ce travail ;

Je tiens également à remercier tout le personnel du Centre National de Référence de Tuberculose Multirésistante(CNRTBMR) de Kibumbu ;

A tous nos éducateurs, de l'Ecole primaire à l'Université pour la formation scientifique dispensée, nous vous remercions sincèrement.

Que toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail reçoive nos remerciements.

**LISTE DES ABREVIATIONS**

Am	: Amikacine
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AND	: Acide Désoxyribonucléique
ATU	: Autorisation temporaire d'utilisation
BlaC	: Béta-lactamase
CDT	: Centre de Diagnostic de la Tuberculose
Cfz	: Clofazimine
CLAT	: Centre de Lutte AntiTuberculeuse
CMI	: Concentration minimale intraveineuse
CNRTBMR	: Centre National de Référence de la Tuberculose Multirésistante
DOTS	: Directly Observed Treatment
EI	: Effets Indésirables
EMB/E	: Ethambutol
FQ	: Fluoroquinolones
g	: gramme
IMC	: Indice de Masse Corporelle
INH/H	: Isoniazide
INSP	: Institut National de la Santé Publique
Kg	: Kilogramme
Km	: Kanamycine

LCR	: Liquide Céphalo-Rachidien
LZD	: Linézolide
MDR-TB	: Multi-Drug Resistant Tuberculosis
Mfx	: Moxifloxacine
mg	: milligramme
MSPLS	: Ministère de la Santé Publique et de la Lutte contre le Sida
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAS	: Para-amino Salicylic Acid
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PEC	: Prise en Charge
PNILT	: Programme National Intégré Lèpre Tuberculose
Pto	: Protionamide
PVD	: Pays en Voie de Développement
PVVIH	: Personnes Vivant avec le VIH
PZA/Z	: Pyrazinamide
RDC	: République Démocratique du Congo
RIF/RMP/R	: Rifampicine
STM/S	: Streptomycine
TB	: Tuberculose
TBMR	: Tuberculose Multi résistante
UV	: Ultraviolets
XDR-TB	: Extensively Drug Resistant Tuberculosis

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : médicaments disponibles pour le traitement de la TB-MR.....	15
Tableau II. Dosage des médicaments en fonction du poids.....	18
Tableau III : Nombre de cas par année .....	26
Tableau IV : Répartition des cas par sexe.....	27
Tableau V : Répartition des cas par sexe et par année .....	27
Tableau VI : Répartition des cas par tranches d'âge .....	28
Tableau VII : Répartition des cas par origine géographique .....	29
Tableau VIII : Répartition des cas de la mairie de Bujumbura .....	30
Tableau IX : Antécédents personnels de tuberculose .....	30
Tableau X : Antécédents familiaux de tuberculose .....	31
Tableau XI : Statut sérologique VIH .....	31
Tableau XII : Délai entre la consultation et la détection des résistances .....	32
Tableau XIII : Etat général à l'admission.....	33
Tableau XIV : Schémas thérapeutiques suivis .....	34
Tableau XV : Récapitulatif des effets secondaires .....	35
Tableau XVI: IMC à la fin du traitement .....	36
Tableau XVII : Culture après deux mois de traitement.....	36
Tableau XVIII : Récapitulatif du devenir des patients après traitement .....	<b>Erreur !</b>

**Signet non défini.**

## **TABLE DES MATIERES**

<b>LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE MEDECINE (Année Académique 2018-2019)</b> .....	<b>i</b>
<b>DEDICACES</b> .....	<b>vi</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>vii</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>viii</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>x</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>xi</b>
<b>O. INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
Objectif général.....	3
Objectif spécifiques.....	3
<b>I. GENERALITES SUR LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES</b> .....	<b>4</b>
I. 1. Définitions .....	4
I.1.1 Résistance aux antibiotiques.....	4
I.1.2. Résistance naturelle .....	4
I.1.3. Acquisition de la résistance .....	5
I.1.4. Résistance primaire ou secondaire .....	5
I. 1.5. Résistances multiples.....	6
I.1.5.1. Tuberculose multirésistante .....	6

I.1.5.2. Tuberculose ultrarésistante .....	6
I.1.5.3. Tuberculose pré-ultrarésistante .....	7
I.2. Situation épidémiologique de la multirésistance dans le monde.....	7
I.3. Diagnostic de la chimiorésistance .....	9
I.3.1. Circonstances de découverte .....	9
I.3.2. Confirmation bactériologique.....	9
I.3.3. Tests de détection des mutations de résistance .....	10
I.4. Mécanismes de développement de la résistance bacillaire .....	11
I.4.1. Mutation au sein du génome de Mycobactérium tuberculosis .....	11
I.4.2. Sélection des souches résistantes.....	12
I.4.2.1. Quantification des mutations .....	12
I.4.2.2. Modalités de sélection .....	13
I.5. Traitement de la Tuberculose multirésistante.....	14
I.5.1. Recommandations dans la prise en charge de la tuberculose multirésistante.....	14
I.5.2. Antituberculeux utilisés en cas de tuberculose multirésistante .....	14
I.5.3. Principes du traitement de la tuberculose pharmacorésistante et schémas thérapeutiques.....	16
I.5.3.1. Principes généraux.....	16

I.5.3.2. Schémas thérapeutiques.....	16
I.5.4. Posologies des médicaments .....	17
I.5.5. Suivi du traitement.....	18
I.5.5.1. Surveillance de l'efficacité du traitement.....	18
I.5.5.2. Surveillance de l'observance .....	19
I.5.5.3. Surveillance de la tolérance et des effets indésirables .....	20
I.5.6. Traitement préventif .....	21
I.5.6.1. Mesures de contrôle de la tuberculose en milieu de soins .....	21
I.5.6.1.1. Mesures administratives .....	21
I.5.6.1.2. Mesures environnementales .....	22
I.5.6.1.3. Mesures de protection individuelle .....	22
I.5.6.2. Identification précoce des cas contacts TB-MR.....	22
<b>II. MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>23</b>
II.1. Matériels .....	23
II.1.1. Type d'étude .....	23
II.1.2. Lieu d'étude .....	23
II.1.3. Univers d'étude.....	23
II.1.4. Population d'étude .....	23
II.1.5. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	23

II.1.6. Echantillonnage .....	24
II.2. Méthodes .....	24
II.2.1. Données à collecter .....	24
II.2.2. Traitement des données .....	25
II.2.3. Validation des instruments .....	25
<b>III. RESULTATS .....</b>	<b>26</b>
III.1. Analyse descriptive des caractéristiques socio-démographiques de la population.....	26
III.1.1. Nombre de cas par année .....	26
III.1.2. Répartition des cas par sexe .....	27
III.1.3. Répartition des cas par tranches d'âge.....	28
III.1.4. Répartition des cas par origine géographique.....	29
III.2. Caractéristiques cliniques des patients .....	30
III.2.1. Antécédents.....	30
III.2.1.1. Antécédents personnels de tuberculose .....	30
III.2.1.2. Antécédents familiaux de tuberculose .....	31
III.2.1.3. Statut sérologique VIH .....	31
III.2.2. Délai entre la consultation et la détection des résistances .....	32
III.2.3. Etat général à l'admission .....	33

III.2.4. Données bactériologiques .....	33
III.2.5. Schémas thérapeutiques suivis.....	34
III.2.6. Effets secondaires des médicaments.....	35
III.2.7. Evolution.....	36
III.2.7.1. Récupération de l'état général. ....	36
III.2.7.2. Evolution biologique.....	36
III.2.8. Evolution des patients.....	37
<b>IV. DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE.....</b>	<b>39</b>
IV.1. Caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée.....	39
IV.1.1. Age.....	39
IV.1.2. Sexe.....	40
IV.1.3. Origine géographique .....	40
IV.2. Caractéristiques cliniques des patients .....	41
IV.2.1. Antécédents.....	41
IV.2.2. Statut sérologique VIH .....	42
IV.2.3. Délai entre la consultation et la détection des résistances.....	42
IV.2.4. Etat général à l'admission.....	43
IV.2.5. Données bactériologiques .....	44
IV.2.6. Schémas thérapeutiques suivis .....	45

IV.2.7. Effets secondaires des médicaments.....	46
III.2.8. Evolution.....	47
IV.2.9. Devenir des patients après traitement.....	48
<b>V. CONCLUSION ET SUGGESTIONS .....</b>	<b>50</b>
V.1. Conclusion.....	50
V.2. Suggestions .....	51
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>53</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>60</b>
<b>ANNEXE I. FICHE DE RECUEIL DES INFORMATIONS.....</b>	<b>61</b>
<b>ANNEXE II : SERMENT DE GENEVE.....</b>	<b>64</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>65</b>

## O. INTRODUCTION

La tuberculose (TB) est une cause majeure de morbidité et mortalité dans le monde. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 10 millions le nombre de nouveaux cas en 2019, survenant principalement dans les pays en voie de développement (PVD) (1).

Bien qu'une réduction des cas de tuberculose et du nombre de décès ait été observée ces vingt dernières années, la tuberculose multirésistante (TBMR), définie par une résistance à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine reste un véritable challenge avec 558000 nouveaux cas de tuberculose multirésistante estimés en 2017 selon l'OMS

Les nouvelles techniques de diagnostic rapide de la résistance aux antituberculeux ont largement amélioré la prise en charge des patients en fournissant en quelques heures des résultats permettant l'instauration précoce d'un traitement adapté.

Cependant, le traitement de la tuberculose multirésistante s'avère complexe, coûteux et dure plus longtemps que le traitement standard, nécessitant des compétences et des ressources considérables. De plus, l'utilisation de plusieurs molécules ayant de nombreux effets indésirables (EI) rend l'observance du traitement difficile pour les patients.

Le suivi rigoureux du traitement est pourtant d'une importance capitale afin d'éviter l'apparition de nouvelles résistances. En effet, une nouvelle forme de résistance, encore plus virulente, est observée. En 2017, on estime que 8,5% (intervalle de confiance de 95%, 6,2%-11%) des personnes atteintes de tuberculose multirésistante présentaient une tuberculose ultrarésistante (TB-UR) (2).

Le Burundi, à l'instar des autres pays, fait face à l'émergence des formes de résistance aux molécules majeures de première ligne que sont la Rifampicine et l'isoniazide. Les données recueillies par le PNILT montrent que, de 2001 jusqu'en 2018, 540 cas de tuberculose multirésistante (TBMR) ont été enregistrés et ont bénéficié du traitement et du suivi nécessaires. (2)

Le Burundi a également participé à l'étude multicentrique d'évaluation d'un schéma de traitement court avec des résultats préliminaires satisfaisants (taux de succès thérapeutique supérieur à 90%).

Le PNILT a élaboré en 2010 ses premières directives TB-MR et un régime standardisé a été adopté.

Depuis, de nouvelles méthodes diagnostiques de la résistance aux antituberculeux ont été adoptées et le Gène Xpert est installé et utilisé depuis décembre 2013 (à l'Institut National de la Santé Publique, INSP). Ce dispositif a permis de raccourcir considérablement les délais de diagnostic de la TB-MR.

Des interventions efficaces basées sur l'extension de l'application de la stratégie DOTS et d'autres stratégies adaptées ont été mis en oeuvre depuis les années 1990. A partir de 2004, de nouvelles initiatives OMS que sont la prise en charge de la co-infection TB/VIH et la DOTS communautaire ont été mises en place. Ainsi, le taux de succès thérapeutique pour les nouveaux patients est de 93% pour la cohorte de 2017 (3)

Par ailleurs depuis juin 2016, l'OMS recommande l'utilisation du schéma court (9mois) de traitement de la TBMR. (4)

Cependant, la crainte que les rechutes soient fréquentes avec ce schéma court explique le suivi des patients sur une certaine période après le traitement complet.

Le besoin de savoir l'évolution, à la fin du traitement, des patients soumis à ce schéma de traitement se fait sentir afin d'évaluer l'efficacité et de pouvoir mettre en place d'autres stratégies nécessaires.

Ainsi, notre étude a comme :

### **Objectif général**

Déterminer l'évolution, à la fin du traitement, des patients diagnostiqués tuberculeux multirésistants aux antituberculeux durant la période de 2013-2016

### **Objectif spécifiques**

- Déterminer le nombre de patients diagnostiqués tuberculeux multirésistants durant la période d'étude.
- Décrire les aspects cliniques et thérapeutique de l'échantillon.
- Déterminer l'évolution des patients à la fin du traitement.

## **I. GENERALITES SUR LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES**

### **I. 1. Définitions**

#### **I.1.1 Résistance aux antibiotiques**

La résistance aux antibiotiques est la capacité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques. Elle se développe via la sélection naturelle par une mutation aléatoire ou échange de gènes résistants (transfert horizontal) entre les bactéries.

#### **I.1.2. Résistance naturelle**

Les mycobactéries du complexe tuberculosis et les autres mycobactéries sont par contraste avec la plupart des autres bactéries d'intérêt médical, naturellement résistantes aux principales familles d'antibiotiques comme les  $\beta$ -lactamines, les macrolides, les cyclines, les sulfamides et les glycopeptides. Les mycobactéries atypiques présentent également une résistance naturelle à la plupart des antibiotiques efficaces sur *M. tuberculosis* tels que l'isoniazide, le pyrazinamide, l'éthambutol, l'acide para-aminosalicylique (PAS) (5).

La faible perméabilité de la paroi mycobactérienne est, en général, mise en cause pour expliquer le haut niveau de résistance naturelle des mycobactéries. En effet, cette imperméabilité naturelle est liée à la structure de la paroi, très dense et très riche en lipides dont les acides mycoliques. Mais cette faible perméabilité ne peut pas expliquer à elle seule le haut niveau de résistance à certains antibiotiques ( $\beta$ -lactamines, cyclines...).

D'autres mécanismes naturels sont impliqués et potentialisés par la faible perméabilité. La production d'enzymes hydrolysant les antibiotiques, comme les  $\beta$ -lactamases de classe A à activité « pénicillinase » et d'enzymes modifiant les aminosides de type aminoglycosyl acétyltransférases, a été décrite chez *M. tuberculosis* (5).

### **I.1.3. Acquisition de la résistance**

La résistance acquise aux antibiotiques chez les mycobactéries est toujours liée à des mutations des gènes chromosomiques et n'est pas transférable d'une souche à l'autre. Il n'a pas été décrit de plasmides ou de transposons de résistance. La résistance n'est pas transférable entre les mycobactéries présentes chez un même patient, mais elle se transmet à toute la descendance de la bactérie mutée. Chez les souches résistantes à plusieurs antibiotiques, il est clair que chacune des résistances est acquise indépendamment des autres, le plus souvent de façon successive en fonction des antibiotiques utilisés pour le traitement (6).

Les mutations apparaissent donc spontanément, avec une fréquence différente selon l'antibiotique, du fait du taux de mutation naturelle de l'ADN génomique. Cela explique la sélection de mutants résistants lorsqu'un de ces antibiotiques est utilisé en monothérapie, et ceci d'autant plus que la lésion est riche en bacilles (5).

### **I.1.4. Résistance primaire ou secondaire**

Deux types de résistances médicamenteuses ont été individualisés.

La résistance primaire correspond à la résistance d'une souche de *M. tuberculosis* isolée chez une personne qui n'a jamais reçu d'antituberculeux ou pendant moins d'un mois de traitement.

La résistance secondaire ou acquise se définit par la résistance d'une souche de *M. tuberculosis* chez un patient traité avec des antituberculeux pendant un mois et plus. La résistance acquise est la conséquence de la sélection de mutants résistants aux antibiotiques lors de traitements mal conçus, mal surveillés ou mal suivis et ce quelle que soit la raison (7).

## **I. 1.5. Résistances multiples**

### **I.1.5.1. Tuberculose multirésistante**

La tuberculose multirésistante appelée TB-MDR à partir de l'abréviation anglo-saxonne (Multi Drug Resistant tuberculosis) est définie comme une maladie causée par une souche de *Mycobacterium tuberculosis* résistant au moins aux deux antituberculeux majeurs les plus efficaces utilisés dans le traitement de première ligne (isoniazide et rifampicine) (7).

Les tuberculoses multirésistantes sont évidemment plus difficiles à traiter puisqu'elles nécessitent l'utilisation d'antituberculeux de seconde ligne moins efficaces, plus toxiques et durant une période plus longue. Le taux de réussite du traitement chez les patients atteints de TB-MDR se situe entre 60 et 75 % selon les molécules de seconde ligne utilisées alors qu'il est de 95 % chez les patients atteints d'une tuberculose sensible (8).

### **I.1.5.2. Tuberculose ultrarésistante**

Une souche est dite ultrarésistante ou XDR (extensively Drug-Resistant tuberculosis ou TB-XDR) en cas de résistance *in vitro* à l'isoniazide, à la

rifampicine, à une fluoroquinolone et à au moins un des agents injectables de seconde intention : amikacine, kanamycine ou capréomycine.

### **I.1.5.3. Tuberculose pré-ultrarésistante**

Entre la tuberculose multirésistante (TB-MDR) et la tuberculose ultrarésistante (TB-XDR), il existe la tuberculose pré-ultrarésistante (TB-préXDR) qui peut être définie comme une tuberculose multirésistante avec en plus une résistance à une fluoroquinolone ou à un agent injectable (9).

## **I.2. Situation épidémiologique de la multirésistance dans le monde**

L'émergence de la résistance aux médicaments antituberculeux dans un grand nombre de pays est devenue un problème majeur de santé publique et constitue un obstacle au contrôle efficace de la tuberculose.

L'incidence de la tuberculose multirésistante varie considérablement d'une population et d'une région à une autre.

Au niveau mondial, en 2017, on estime à 558 000 le nombre de nouveaux cas de Tuberculose multirésistante.

En 2014, les patients tuberculeux pour qui la pharmacorésistance a été évaluée ont été plus nombreux que jamais auparavant. En effet, 58 % des patients traités précédemment et 12 % des nouveaux cas ont été testés, contre 17 % et 8,5 % respectivement en 2013. Cette amélioration est en partie due à l'adoption de tests moléculaires rapides (10).

La proportion des cas de multirésistance sur l'ensemble des cas de tuberculose varie selon les régions, de 0 à 15 %.

Les proportions les plus élevées s'observent en Europe de l'Est, en Russie, en Asie Centrale, en Inde et dans certaines provinces de Chine (11). Près de 60 % de ces cas sont retrouvés dans ces régions (12).

En 2015, la tuberculose ultrarésistante a été signalée par 105 pays. On estime que parmi les cas de tuberculose multirésistante, 9,7 % sont en fait des tuberculoses ultrarésistantes (10).

Ce sont souvent des régions où l'incidence de la tuberculose est élevée, souvent aussi des régions où le taux de guérison de la majorité des malades est inférieur aux attentes de l'OMS (85 %), et où le taux de rechute est élevé traduisant l'incapacité relative du programme local à assurer la guérison de la majorité des malades. Les pays occidentaux et les régions de faible prévalence connaissent, en revanche, en général des taux des multirésistances bas, inférieurs à 1 à 2 %.

Dans toutes les régions du monde, la proportion de cas multirésistants est plus élevée chez les malades ayant déjà reçu un traitement antituberculeux dans le passé et qui rechutent. Dans les pays occidentaux à faible incidence de TB-MDR, de tels cas s'observent plus souvent chez les migrants provenant de pays où la prise en charge de la tuberculose est déficiente et ne correspond pas aux standards préconisés par les organisations internationales (13)

Au Burundi, les données recueillies montrent que de 2001 jusqu'à fin 2018, un cumul de 540 cas de tuberculose multirésistante a été enregistré.

### **I.3. Diagnostic de la chimiorésistance**

#### **I.3.1. Circonstances de découverte**

Le diagnostic de la tuberculose multirésistante peut être évoqué dans des circonstances variées :

-Dégradation clinique : l'état général du patient s'altère davantage alors que le patient prend correctement le traitement antituberculeux. Ce critère est moins fiable parce qu'elle peut avoir pour origine un grand nombre d'états pathologiques autres que la tuberculose.

-Expectoration restant positive avec augmentation du nombre de bacilles par champ microscopique malgré un traitement adéquat et bien suivi. C'est le critère le plus fiable

-Dégradation radiologique (aux images radiologiques initiales s'ajoutent d'autres) qui peut être le signe d'un échec au traitement ou être provoquée par une pathologie intercurrente.

-Fortuite, lors des études de routine de sensibilité aux antibiotiques antituberculeux.

#### **I.3.2. Confirmation bactériologique**

-Positivité des expectorations à plusieurs prélèvements successifs et cultures positives

-L'antibiogramme va confirmer le caractère résistant de la souche

### **I.3.3. Tests de détection des mutations de résistance**

La détection rapide des souches de *M. tuberculosis* multirésistantes (MDR), voire ultrarésistantes (XDR) représente une des avancées majeures dans le diagnostic de la tuberculose.

En pratique, la détection moléculaire de la résistance à la rifampicine est utilisée pour la recherche des souches multirésistantes. Cette résistance est généralement associée à celle de l'isoniazide dans de nombreux pays où la monorésistance à la rifampicine reste rare. De plus cette détection est simple puisqu'elle repose sur l'étude d'une séquence de 81pb du gène *rpoB* où sont localisées les mutations chez près de 95% des souches rifampicine résistantes.

Le Gène Xpert MTB/RIF est une PCR en temps réel automatisée, il détecte simultanément le complexe *M. tuberculosis* et la résistance à la rifampicine et fournit des résultats précis en moins de deux heures permettant d'instaurer le même jour un traitement approprié au patient (14).

En plus de sa rapidité, cette technique présente une meilleure sensibilité que les méthodes de PCR conventionnelles. Elle est supérieure à 95 % quand il s'agit de prélèvements respiratoires ayant un examen direct positif et varie entre 65 et 77 % en cas d'examen microscopique négatif.

Le test Gène Xpert MTB/RIF est fortement recommandé par l'OMS comme test de diagnostic initial chez les patients suspects de TB-MDR ou d'une tuberculose associée au VIH (15).

L'OMS souligne que ces tests ne peuvent remplacer les besoins en culture et antibiogramme conventionnel, seuls capables de suivre l'évolution bactériologique

sous traitement et de détecter les résistances aux antibiotiques autres que la rifampicine

#### **I.4. Mécanismes de développement de la résistance bacillaire**

Dans une souche sauvage de bacilles tuberculeux, c'est à dire n'ayant jamais été en contact avec des médicaments spécifiques, les bacilles sont généralement sensibles à l'égard des produits utilisés en clinique pour le traitement de la tuberculose (Isoniazide, Pyrazinamide, Rifampicine, Ethambutol, aminoglycosides, éthionamide ,...) à condition d'une polychimiothérapie bien conduite.

Le développement de résistances au sein de cette population résulte de l'action combinée de deux phénomènes : mutations spontanées dans le chromosome de *Mycobactérium tuberculosis* et sélection des mutants résistants par une chimiothérapie inadéquate.

##### **I.4.1. Mutation au sein du génome de *Mycobactérium tuberculosis***

La mutation est le changement brutal et persistant des caractéristiques héréditaires par modification du génome bacillaire, soit ponctuelle (limitée au sein d'une paire de base nucléotidique), soit majeure (étendue à de larges séquences d'ADN)

Depuis peu, les méthodes de génie génétique ont permis de préciser la constitution moléculaire de *Mycobactérium tuberculosis* dont le chromosome unique circulaire, formé d'ADN, comporte plus de 4000 gènes différents et plus de 4.400.000 paires de bases (16,17)

Plusieurs facteurs expliquent la résistance naturelle du bacille tuberculeux à l'égard de nombreux antibiotiques (18,17).

-Le caractère hydrophobe de son enveloppe cellulaire qui agit comme barrière de perméabilité.

-La présence dans le bacille d'enzymes capables de modifier certains médicaments notamment par hydrolyse.

-L'existence de nombreux systèmes d'excrétion potentiellement capables d'assurer l'élimination des médicaments hors du bacille

Les modes d'action ainsi que les gènes cibles des principaux médicaments antituberculeux ont pu être mis en évidence. Les mutations survenant au niveau des gènes cibles permettent aux bacilles d'échapper à l'action des médicaments et les rendent résistants.

La mutation est un phénomène spontané de très rares unités et ne résulte pas du contact du bacille avec les produits antituberculeux ; ces derniers n'ont pas d'effets mutagènes. Contrairement à ce que certains avaient cru, la coinfection tuberculose VIH n'a pas d'effets mutagènes sur le bacille de Koch. La fréquence particulière de la résistance microbienne dans certains groupes de sujets doublement infectés doit donc trouver une autre explication.

## **I.4.2. Sélection des souches résistantes**

### **I.4.2.1. Quantification des mutations**

La fréquence des mutations spontanées génératrices des résistances au sein des populations bacillaires sauvages est minime et varie selon les médicaments antituberculeux (19,20,21,22,18).

Elle concerne environ :  $1/10^6$  bacilles pour STM (Streptomycine)

$1/10^7$  bacilles pour l'EMB (Ethambutol)

$1/10^8$  bacilles pour l'INH (Isoniazide)

$1/10^{10}$  bacilles pour la RMP (Rifampicine)

$1/10^{10}$  bacilles pour PZA (Pyrazinamide)

$1/10^8$  bacilles pour ciprofloxacine

Les mutations spontanées conduisant à l'apparition de la résistance à l'égard d'un agent antibactérien sont différentes et indépendantes de celles conduisant à la résistance à l'égard d'un autre agent.

#### **I.4.2.2. Modalités de sélection**

Une souche bactérienne peut devenir cliniquement résistante par suite de la sélection des mutants. Celle-ci résulte de diverses causes :

- contage présumé par un patient multirésistant
- Régimes thérapeutiques inadéquats
- Adhésion thérapeutique déficiente
- Malabsorption ou interaction médicamenteuse

## **I.5. Traitement de la Tuberculose multirésistante**

Le traitement de la TB-MR se base actuellement sur les recommandations des experts de L'OMS. La prise en charge médicale et psychosociale des patients tuberculeux doit se faire dans des services spécialisés.

Au Burundi, la prise en charge de la TB-MR se fait actuellement au Centre de référence nationale de Tuberculose multirésistante (ex-sanatorium) de Kibumbu. Il fut créé en 1953 (avec une capacité de 250 lits) et était conçu pour le diagnostic et le traitement en hospitalisation des malades tuberculeux en provenance du Burundi, du Rwanda et de la République Démocratique du Congo (RDC).

### **I.5.1. Recommandations dans la prise en charge de la tuberculose multirésistante**

Une TB-MR doit être évoquée en cas de non réponse au traitement, en cas de rechute ou de récurrence, si le patient est séropositif et/ou s'il provient d'une région à forte endémie de TB MDR.

En cas de suspicion, il est nécessaire de retracer l'historique thérapeutique du patient (antituberculeux reçus, durée d'utilisation, observance, antibiogramme du cas-source) et de réaliser des tests de sensibilité étendus le plus rapidement possible. Si l'état clinique du patient le permet, il est préférable d'attendre les résultats de ces tests avant de concevoir un traitement approprié (23).

### **I.5.2. Antituberculeux utilisés en cas de tuberculose multirésistante (24)**

Ces antituberculeux sont utilisés en cas de résistance à un ou plusieurs antituberculeux de première ligne.

**Tableau I : médicaments disponibles pour le traitement de la TB-MR (23)**

<b>Groupes</b>	<b>Molécules</b>
Groupe 1: 1ère ligne	Ethambutol, Pyrazinamide, Rifabutine
Groupe 2: injectables	Kanamycine, Amikacine, Capréomycine, Streptomycine
Groupe 3: Fluoroquinolones	Moxifloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin
Groupe 4: 2ème ligne orale bactériostatique	Ethionamide, Prothionamide, Cyclosérine, Térésidone, Acide p-amino salicylique(PAS)
Groupe 5: activité douteuse (non recommandés par l'OMS)	Thioacétazone, Clofazimine, Linésolide, Clarithromycine, Amoxicilline/Acide clavuranique, Imipénème/Cilastatine, Isoniazide à forte dose (16-20mg/kg/j)

Tous les médicaments de première ligne sont dans le groupe 1, à l'exception de la streptomycine, qui est classée avec les autres agents injectables dans le groupe 2.

Tous les médicaments des groupes 2 à 5 (à l'exception de la streptomycine) sont des traitements de deuxième ligne ou de réserve.

**Les choix des antibiotiques antituberculeux tiennent compte :**

- des données disponibles sur leur activité microbiologique vis-à-vis de *M. tuberculosis*, de leurs propriétés pharmacologiques, de leurs données d'efficacité et de tolérance dans la tuberculose ;

- des stratégies d'utilisation de combinaisons de traitements basées sur les conduites à tenir élaborées dans le domaine de la tuberculose (notamment recommandations de l'OMS)
- de leur accessibilité et de leur mise à disposition (statut réglementaire).

### **I.5.3. Principes du traitement de la tuberculose pharmacorésistante et schémas thérapeutiques**

#### **I.5.3.1. Principes généraux**

Le traitement des tuberculoses résistantes est long et le schéma thérapeutique proposé actuellement repose sur l'association de médicaments sélectionnés parmi les médicaments potentiellement efficaces.

Le traitement de la tuberculose multirésistante n'est pas standardisé, chaque pays devrait concevoir une stratégie thérapeutique appropriée en fonction des données disponibles de la surveillance de la pharmacorésistance et de la fréquence d'utilisation des antituberculeux dans les pays (32) (33).

Cependant l'OMS recommande que ce traitement réponde à certaines règles en particulier l'utilisation d'un agent injectable et d'une fluoroquinolone qui constituent la base du schéma thérapeutique (34).

#### **I.5.3.2. Schémas thérapeutiques**

L'OMS recommande aux programmes nationaux de Lutte contre la Tuberculose d'offrir un schéma standardisé de 2ème ligne au cas où le traitement individualisé basé sur les résultats des tests de sensibilité n'est pas réalisable.

Au Burundi, la durée et les schémas thérapeutiques ont connu des modifications avec le temps (15 mois depuis février 2002, 12 mois en 2013, puis 9 mois depuis 2014)

Ainsi, se conformant aux nouvelles recommandations de l’OMS sur le traitement TB/MR ou TB/RR visant le remplacement de la Kanamycine par l’Amikacine, le nouveau protocole est devenu :

-une phase initiale de 4 mois : 4 Am-Mfx-Pto-H-Cfz-E-Z

-une phase de continuation de 5 mois : 5 Mfx-Cfz-E-Z

En l'absence de négativation des frottis/culture au 4 ème mois, la phase intensive peut être prolongée jusqu'à 6 mois. Notons que la Kanamycine a été récemment remplacée par l’Amikacine

#### **I.5.4. Posologies des médicaments**

La posologie sera calculée en fonction du poids du patient. Toute variation de poids doit être prise en compte pendant toute la durée du traitement et les modifications consignées sur la fiche de traitement.

**Tableau II. Dosage des médicaments en fonction du poids (23)**

Produit	Poids( en kg)			
	<40	40-50	55-70	>70
Kanamycine	0.5g	0.750g	1g	1g
Moxifloxacine(400)	1/2	1	1	1
Prothionamide(250mg)	2	2	3	4
Isoniazide(300mg)	1	1.5	2	2
Clofazimine(100mg)	1/2	1	1	1
Ethambutol(400mg)	1.5	2	3	3.5
Pyrazinamide(400mg)	2	3	4	5

Les patients âgés de 45 ans ou plus recevront un maximum de 750mg par jour.

### **I.5.5. Suivi du traitement**

#### **I.5.5.1. Surveillance de l'efficacité du traitement**

Il est important de suivre régulièrement les patients traités, de les encourager et de les motiver pour garantir l'observance du traitement et la guérison. L'administration du traitement sous observation directe (TOD), le soutien et l'éducation du patient, l'information de la famille, ainsi qu'une prise en charge rapide et efficace des effets indésirables des médicaments sont les éléments clés pour la réussite du traitement (14).

L'efficacité du traitement est basée sur une évaluation clinique régulière et sur les résultats de laboratoire.

Avant l'initiation du traitement, un bilan initial doit être effectué. Ces résultats des examens cliniques et biologiques permettront d'adapter la posologie des antituberculeux qui doivent être adaptés au poids du patient.

### **I.5.5.2. Surveillance de l'observance**

Une excellente observance est primordiale pour la réussite du traitement antituberculeux ; or la durée de la polychimiothérapie et ses effets indésirables peuvent entraîner une mauvaise adhérence du patient à son traitement. Cette non-observance retarde d'une part la guérison du patient et favorise la sélection et la dissémination de souches résistantes aux antibiotiques.

L'observance peut être améliorée par diverses mesures :

- Prise en charge par un praticien spécialisé et implication des autres acteurs de santé pour accompagner le patient ;
- Identification et prise en compte des éventuels obstacles à l'observance du patient (socioculturels, professionnels, pathologies associées...) ;
- Information du patient et mise en place de programmes d'éducation thérapeutique participatifs
- Utilisation des associations à doses fixes ;
- Signalement au CLAT (Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse) des patients non observants ou suspectés de mauvaise observance (35) (36)
- Mise en place dans certains cas (rechutes, résistances, inobservance...) d'un traitement de courte durée sous supervision directe durant la phase initiale, pour s'assurer que les malades prennent correctement le traitement.

### **I.5.5.3. Surveillance de la tolérance et des effets indésirables**

La recherche des effets indésirables du traitement se base sur la clinique. Les examens biologiques ne sont pas systématiques mais orientés par les anomalies observées.

Les effets indésirables dus aux différents médicaments entrant dans la stratégie de lutte contre la tuberculose multirésistante sont nombreux et variés, notamment par rapport aux molécules antituberculeuses classiques. C'est en partie pour cela qu'ils ne sont toujours pas utilisés en première ligne contre une tuberculose classique. Un suivi du patient dans sa globalité se révèle donc indispensable.

Ces effets indésirables sont fréquents et dépendent fortement de la posologie utilisée. Ils diminuent avec le temps mais peuvent être sévères et nécessiter l'adjonction de traitements complémentaires symptomatiques voire la modification du régime thérapeutique.

On peut citer :

- Les lésions cutanées (prurit, éruptions voire nécrose épidermique toxique beaucoup plus fréquente chez les patients séropositifs)
- Les symptômes gastro-intestinaux (nausées, douleurs et vomissements)
- Les troubles de l'audition ou de l'équilibre et néphrotoxicité (dus aux agents injectables)
- La neuropathie périphérique (paresthésie, myalgies, faiblesse et ataxie) due essentiellement à la cyclosérine et prévenue efficacement par la pyroxydine
- Les douleurs ostéoarticulaires résultant de l'accumulation d'acide urique due au pyrazinamide (l'acide salicylique permet de soulager les symptômes alors que l'allopurinol est inefficace)
- La perte d'électrolytes due surtout aux médicaments injectables

- L'hypothyroïdie provoquée par l'association du PAS et de l'éthionamide
- Les convulsions, les symptômes psychotiques et la dépression.

### **I.5.6. Traitement préventif**

Il comprend :

- les mesures de contrôle de la tuberculose en milieu de soins ;
- l'identification des cas de contact TB-MR (4)

#### **I.5.6.1. Mesures de contrôle de la tuberculose en milieu de soins**

##### **I.5.6.1.1. Mesures administratives**

- Tri des malades à la consultation ;
- Séparation physique des patients présumés, atteints de tuberculose pulmonaire sensible et de TB-MR en particulier des personnes à risqué (PVVIH ou autres immunodéprimés) à cause leur vulnérabilité particulière ;
- Diagnostic rapide des cas présumés de tuberculose pulmonaire et initiation immédiate du traitement pour tous les cas confirmés bactériologiquement ;
- Application du TDO chez les TB pulmonaires sensible ;
- Réduction de la longueur des séjours à l'hôpital
- Formation du personnel de soins sur la surveillance et la prise en charge de la TB ;
- Dépistage du VIH chez le personnel soignant (en cas d'infection par le VIH, ce personnel est encouragé à changer de service où il ne sera pas en contact avec des cas de tuberculose)

### **I.5.6.1.2. Mesures environnementales**

- Assurer une bonne ventilation naturelle des locaux par l'ouverture des portes et fenêtres ;
- Collecter les échantillons de crachats seulement à l'air libre ;
- Administrer le traitement antituberculeux dans un endroit bien aéré ;
- Favoriser l'action des rayonnements du soleil

### **I.5.6.1.3. Mesures de protection individuelle**

- Port de masque chirurgical par les patients ;
- Ventilation mécanique par l'usage des ventilateurs électriques ;
- Lampes à émission des rayons UV germicides ;
- Extracteurs d'air

### **I.5.6.2. Identification précoce des cas contacts TB-MR**

Dès qu'un cas TB-MR est diagnostiqué, le laboratoire du centre de référence avertira le CDT d'origine du patient afin que celui-ci effectue l'examen des contacts domiciliaires à la recherche d'une TB active. Cette activité pourra être réalisée selon les cas par l'infirmier superviseur, l'agent de santé du CDT, l'agent de relance ou l'agent de santé communautaire.

## **II. MATERIELS ET METHODES**

### **II.1. Matériels**

#### **II.1.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive pendant 4 ans de 2013-2016

#### **II.1.2. Lieu d'étude**

Notre étude a été menée au Centre National de Référence de Tuberculose multirésistante de Kibumbu (ex- Sanatorium) en Province de Mwaro.

#### **II.1.3. Univers d'étude**

L'univers de notre étude renferme tous les cas de tuberculose enregistrés pendant la période de notre étude

#### **II.1.4. Population d'étude**

Notre étude porte sur des cas de tuberculose multirésistante admis au Centre National de Référence de Tuberculose multirésistante de Kibumbu (exSanatorium) pendant la période de 2013-2016

#### **II.1.5. Critères d'inclusion et d'exclusion**

**Est inclu** dans notre étude tout patient diagnostiqué TBMR et admis au CNR TBMR dans la période faisant objet de notre étude, c'est- à-dire qui avait :

- un examen de frottis des crachats positif (par la méthode de Ziehl-Nelsen)
- une culture positive des crachats sur milieu de Lowenstein et un antibiogramme pour la détermination de la sensibilité aux antituberculeux de première ligne.

Tous les cas recueillis étaient éligibles à l'étude.

### **II.1.6. Echantillonnage**

Notre échantillonnage a consisté en une approche exhaustive étant donné un nombre moins important d'admissions par an.

## **II.2. Méthodes**

### **II.2.1. Données à collecter**

Elles sont réparties dans trois dimensions suivantes :

-Données administratives et psychosociales

-Antécédents

-Dernier épisode de tuberculose

### **II.2.2. Traitement des données**

Les données ont été traitées dans le logiciel Epi-info, version 7.2

### **II.2.3. Validation des instruments**

Elle a suivi les étapes suivantes :

- Développement des dimensions de mesure et leurs items, lesquels ont été consignés sur un questionnaire (voir en annexe)
- Evaluation du questionnaire par des experts (directeur de thèse, autres chercheurs en matière de Tuberculose et de Santé publique)
- Réalisation d'un pré-test auprès d'un petit échantillon en vue d'améliorer la qualité de l'instrument de mesure

Ainsi la validité de contenu réfère à la représentativité des items échantillonnés (retenu dans le test).

### III. RESULTATS

#### III.1. Analyse descriptive des caractéristiques socio-démographiques de la population

Au cours de la période 2013-2016, le nombre de cas colligés était de 190 cas de tuberculose multirésistante.

Ils ont tous bénéficié d'une démarche diagnostique par la culture, l'antibiogramme et le test Gène X-pert ainsi que d'un traitement spécifique.

##### III.1.1. Nombre de cas par année

**Tableau III : Nombre de cas par année**

<b>Année</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>2013</b>	20	10,53%
<b>2014</b>	49	25,79%
<b>2015</b>	41	21,58%
<b>2016</b>	80	42,11%
<b>Total</b>	<b>190</b>	<b>100%</b>

Durant la période de 2013-2016, un cumul de 190 cas de tuberculose multirésistante a été enregistré sur une allure croissante comme le montre le tableau ci-dessus :

### III.1.2. Répartition des cas par sexe

**Tableau IV : Répartition des cas par sexe**

Sexe	Fréquence	Pourcentage
F	62	32,64%
M	128	67,36%
<b>TOTAL</b>	<b>190</b>	<b>100,00%</b>

**Tableau V : Répartition des cas par sexe et par année**

Année	Sexe	Fréquence	Total
<b>2013</b>	M	15	20
	F	5	
<b>2014</b>	M	30	49
	F	19	
<b>2015</b>	M	29	41
	F	12	
<b>2016</b>	M	54	80
	F	26	
<b>Total général</b>		<b>190</b>	

Les personnes de sexe masculin étaient majoritaires avec 67,36% de la population d'étude et un sex ratio (H/F) de 2,06.

### III.1.3. Répartition des cas par tranches d'âge

**Tableau VI : Répartition des cas par tranches d'âge**

Tranches d'âge	[1-10]	[11-20]	[21-30]	[31-40]	[41-50]	[51-60]	[61-70]	[71-80]	Total
Fréquence	3	14	66	52	29	19	4	3	190
Pourcentage	1,58%	7,37%	34,74%	27,37%	15,26%	10,00%	2,11%	1,58%	100%

La moyenne d'âge était 35,12 ans avec des extrêmes de 3 à 79 ans

La tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 20 et 40 ans et cela représente 62,10% de la population étudiée.

### III.1.4. Répartition des cas par origine géographique

**Tableau VII : Répartition des cas par origine géographique**

<b>Province</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Bubanza	7	3,68%
Bujumbura	7	3,68%
Bujumbura Mairie	106	55,78%
Cankuzo	2	1,05%
Cibitoke	10	5,26 %
Gitega	18	9,47%
Karusi	3	1,57%
Kayanza	5	2,63%
Kirundo	5	2,63%
Makamba	2	1,05%
Muramvya	4	2,10%
Muyinga	2	1,05%
Mwaro	2	1,05%
Ngozi	13	6,84%
Rumonge	4	2,10%
<b>TOTAL</b>	<b>190</b>	100%

La majorité des cas de notre série vit en général dans un milieu urbain avec un taux de 58,73% et plus particulièrement en Mairie de Bujumbura à un taux de 55,58% contre 41,27% vivant dans un milieu rural.

**Tableau VIII : Répartition des cas de la mairie de Bujumbura**

Adresse	Frequence	Pourcentage
Kinama	26	24,53
Kamenge	20	18,87
Kanyosha	14	13,21
Bwiza	13	12,26
Musaga	10	9,43
Buyenzi	8	7,55
Nyakabiga	6	5,66
Mutanga-sud	4	3,77
Rohero	3	2,83
Gihosha	2	1,89
Total	106	100

Les cas les plus fréquents sont rencontrés dans les quartiers périphériques de la mairie de Bujumbura

## III.2. Caractéristiques cliniques des patients

### III.2.1. Antécédents

#### III.2.1.1. Antécédents personnels de tuberculose

**Tableau IX : Antécédents personnels de tuberculose**

Antécédents personnels de tuberculose	Fréquence	Pourcentage
Oui	162	85,26
Non	28	14,74
<b>Total</b>	<b>190</b>	<b>100</b>

Dans notre série, les patients avaient au moins un antécédent personnel de traitement antituberculeux dans 85,26% des cas contre 14,74% qui n'avaient aucun antécédent de tuberculose.

### III.2.1.2. Antécédents familiaux de tuberculose

**Tableau X : Antécédents familiaux de tuberculose**

<b>Antécédents familiaux de tuberculose</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Oui	41	21,57
Non	149	78,43
<b>Total</b>	<b>190</b>	100

Les patients avaient des antécédents familiaux de tuberculose dans 21,57% des cas alors que 78,43% des cas n'avaient pas d'antécédents familiaux de tuberculose

### III.2.1.3. Statut sérologique VIH

**Tableau XI : Statut sérologique VIH**

Sérologie VIH	Fréquence	Pourcentage
Positive	45	23,68
Négative	145	76,32
Total	190	100

Dans notre série, 145 patients soit 76,32% avaient une sérologie VIH négative contre 45 patients soit 23,68% qui avaient une sérologie positive

### III.2.2. Délai entre la consultation et la détection des résistances

**Tableau XII : Délai entre la consultation et la détection des résistances**

Délai consultation-détection des résistances	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage cumulée
1 semaine	32	16,84%	16,84%
2 semaines	63	33,16%	50,00%
3 semaines	47	24,74%	74,74%
4 semaines	19	10,00%	84,74%
2 mois	13	6,84%	91,58%
4 mois	10	5,26%	96,84%
6 mois	6	3,16%	100,00%
Total	190	100%	100,00%

Dans notre série, la majorité des patients (84,74%) ont bénéficié d'un examen bactériologique (direct et culture) dans les quatre premières semaines après la consultation en vue de la détection précoce des résistances. Ceci a été réconforté par l'expansion du test de détection rapide des résistances (gène X-pert). La détection de résistances a été tardive dans 6,84% des cas à 2 mois ; 5,26% à 4 mois et 3,16% à 6 mois avant l'expansion du test gène X-pert.

### III.2.3. Etat général à l'admission

**Tableau XIII : Etat général à l'admission**

IMC	Fréquence	Pourcentage
Entre 18 et 20	145	76,32
Inférieur à 18	36	18,35
Supérieur à 20	9	4,74

Dans notre étude, 76,32% des cas (n=145) avaient un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 18 et 20, 18,35% des cas (n=36) avaient un IMC inférieur à 18 tandis que 4,74% des cas (n=9) avaient un IMC supérieur à 20

### III.2.4. Données bactériologiques

Tous les patients avaient bénéficié d'un examen cyto bactériologique du crachat dont la culture était revenue positive dans 100% des cas. Ils avaient aussi bénéficié d'un test de sensibilité à la Rifampicine (gène X-pert). L'antibiogramme a confirmé la résistance à la Rifampicine et à l'Isoniazide.

### III.2.5. Schémas thérapeutiques suivis

**Tableau XIV : Schémas thérapeutiques suivis**

Schéma thérapeutique	Fréquence	Pourcentage
15 mois	4	2,11%
12 mois	5	2,63%
9 mois	181	95,26%
Total	190	100%

La majorité des patients de notre série (95,26%) ont suivi un schéma thérapeutique standardisé de deuxième ligne de 9 mois comprenant :

- Une phase initiale de 4 mois : 4 (Km-Mfx-Pto-H-Cfz-E-Z)
- Une phase de continuation de 5 mois : 5 (Mfx-Cfz-E-Z)

Les autres étaient sous des schémas thérapeutiques de 12 mois (2,63%) et de 15 mois (2,11%) qu'ils avaient commencés avant l'introduction du schéma court standardisé de 9 mois.

### III.2.6. Effets secondaires des médicaments

**Tableau XV : Récapitulatif des effets secondaires**

Effets secondaires	Fréquence	Pourcentage
Troubles cutanées	21	11,05%
Troubles digestifs	70	36,84%
Troubles psychiques	26	13,68%
Troubles de l'audition	73	38,42%
Néphrotoxicité	12	6,32%
Hépatotoxicité	16	8,42%
Déficit électrolytique	7	3,68%

Les effets secondaires retrouvés dans notre série étaient majoritairement ceux touchant la peau (rash cutanée, prurit) pour 21 patients (11,05%), le système digestif (nausées, vomissements, pyrosis, brûlure d'estomac, diarrhée) pour 70 patients (36,84%), le psychisme (dépression, anxiété sévère, insomnie, psychose) pour 26 patients (13,68%) et l'oreille (vertiges, diminution de l'acuité auditive) pour 73 patients (38,42%).

D'autres effets pouvant passer inaperçus étaient recherchés par des examens de laboratoire : néphrotoxicité retrouvée pour 12 patients (6,32%) par le dosage de la créatinine ; hépatotoxicité retrouvée pour 16 patients (8,42%) par la réalisation du bilan hépatique ; le déficit électrolytique retrouvé pour 7 patients (3,68%) par la réalisation de l'ionogramme sanguin

### III.2.7. Evolution

#### III.2.7.1. Récupération de l'état général.

**Tableau XVI: IMC à la fin du traitement**

IMC	Fréquence	Pourcentage
Supérieur à 25	8	4,21
Entre 18 et 25	179	94,21
Inférieur à 18	3	1,58
Total	190	100

L'évolution clinique a été favorable dans 94,21 % des cas avec un IMC compris entre 18 et 25 ; très favorable dans 4,21 % des cas avec un IMC supérieur à 25, c'est-à-dire un gain pondéral considérable, une reprise de l'appétit et une disparition des signes initiaux. Une petite proportion de patients (1,58%) ont connu une évolution défavorable avec un IMC < 18.

#### III.2.7.2. Evolution biologique

**Tableau XVII : Culture après deux mois de traitement**

Culture	Fréquence	Pourcentage
Négative	179	94,21
Positive	11	5,79
Total	190	100

Une culture a été réalisée après deux mois de traitement pour tous les patients. Elle était négative dans 94,21% des cas (pour 179 patients). Elle n'était toujours positive que dans 5,79% des cas (pour 11 patients). C'est parmi ces derniers qu'on a recensé les 9 cas de décès (4,74%) et le cas d'échec (0,53%).

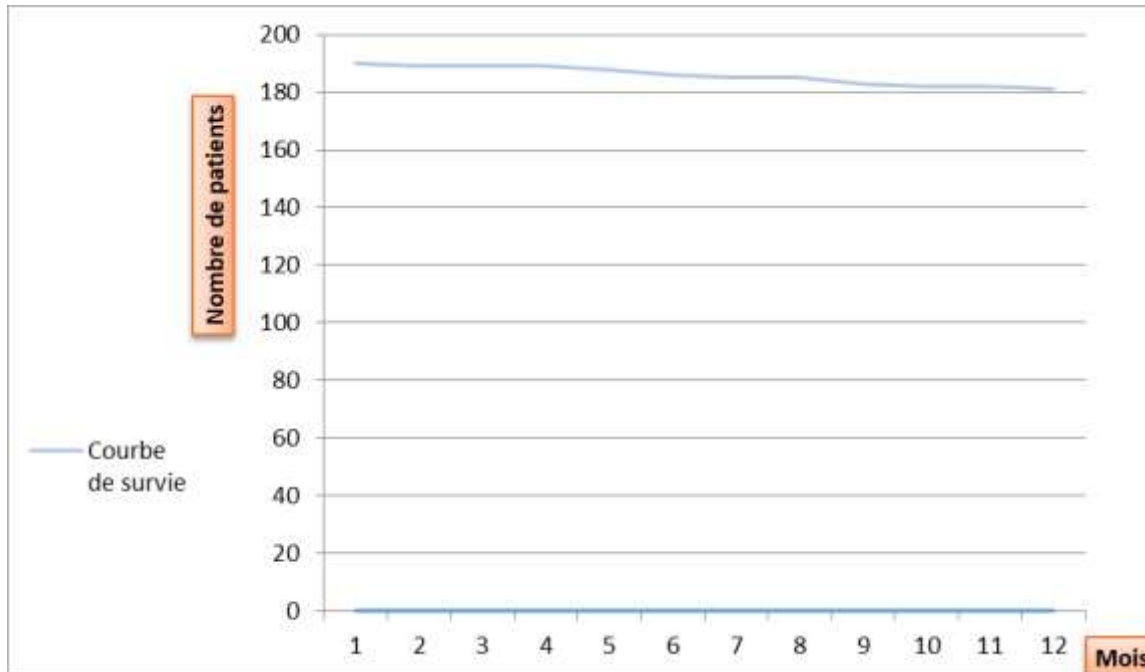
### III.2.8. Evolution des patients à la fin du traitement

**Tableau XIII : Récapitulatif de l'évolution des patients à la fin du traitement**

Année	Schéma suivi	Cas guéris	Cas décédés	Cas perdus de vue	Echec de traitement	Total
2013	15 mois	2	1 (à 12 mois)	0	0	3
	12 mois	2	0	0	0	2
	9 mois	13	1 (à 9 mois)	0	1	15
2014	15 mois	1	0	0	0	1
	12 mois	2	1 (à 10mois)	0	0	3
	9 mois	44	0	1	0	45
2015	15 mois	0	0	0	0	0
	12 mois	0	0	0	0	0
	9 mois	38	2 (à 5 mois et à 7mois)	1	0	41
2016	15 mois	0	0	0	0	0
	12 mois	0	0	0	0	0
	9 mois	76	4 (1 à 2 mois, 2 à 6 mois et 1 à 9 mois)	0	0	80
<b>Total</b>		<b>178</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>190</b>

A la fin du traitement, 178 patients (93,68%) étaient guéris avec un bon état clinique général et une culture négative ; 9 patients (4,74%) étaient décédés ; 2 patients (1,05%) étaient perdus de vue et le traitement a échoué pour 1 patient (0,53%) chez qui l'état général était toujours altéré avec un IMC de 15 et la culture positive). Ces cas de décès et d'échec ont été recensés parmi ceux dont la culture était toujours positive à deux mois de traitement. Quelques facteurs associés à cette évolution défavorable ont été retrouvés entre autre :

- les comorbidités (VIH) ;
- les troubles digestifs compromettant la prise des médicaments (nausées, épigastralgies et vomissements) ;
- la mauvaise compliance au traitement



**Figure 1: Courbe de survie**

En suivant la survenue des décès au cours du traitement (voir tableau XIII), on trouve que pour l'année 2013 un patient est décédé à 9 mois de traitement et un autre à 12 mois de traitement ; pour l'année 2014, un patient est décédé à 10 mois de traitement ; pour l'année 2015, un patient est décédé à 5 mois de traitement et un autre à 7 mois de traitement et pour l'année 2016, un patient est décédé à 2 mois de traitement ; deux patients à 6 mois de traitement et un patient à 9 mois de traitement.

De cela, on peut tracer la courbe de survie comme présenté ci-haut et en considérant le nombre de patients encore vivants à la fin du traitement pour la période de l'étude, on estime le taux de survie à 95,26%.

## **IV. DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE**

### **IV.1. Caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée**

#### **IV.1.1. Age**

Les malades de notre série avaient un âge moyen de 35,12 ans avec des extrêmes de 3 à 79 ans. C'est une moyenne d'âge la plus touchée par la tuberculose en général tel que prouvé par d'autres auteurs.

La tranche d'âge la plus touchée était de [21-40] avec 62,10% de la population étudiée.

A Lomé, I.M Touré et col. dans une étude faite sur la résistance initiale aux antibiotiques antituberculeux dans le service de Pneumophtisiologie ont trouvé que la moyenne d'âge la plus touchée par la maladie tuberculeuse était de 36,8 ans (3)

Au Burundi, Ciza, dans une étude sur la résistance aux antibiotiques antituberculeux, a trouvé que la moyenne d'âge la plus touchée par la tuberculose multirésistante était de 33,71 ans (37).

MURHULA B.A. a trouvé un âge moyen de 36,4 ans avec des extrêmes de 13 à 79 ans; dans sa série, la tranche d'âge la plus touchée était de [21-50] (38)

Dans le rapport annuel du PNILT en 2018, la tranche d'âge la plus touchée par la tuberculose est celle de [15-54] (39). La prépondérance dans cette tranche d'âge est probablement liée à la coinfection tuberculose et VIH, cette tranche étant significativement la plus infectée par ce virus (37).

C'est une population douée d'une grande mobilité, de multiplication de contact humain et par conséquent un risque accru de dissémination de souches multirésistantes.

#### **IV.1.2. Sexe**

Dans notre série, 128 (67,36%) patients sont de sexe masculin contre 62 (32,64%) de sexe féminin, soit un sex ratio de 2,06.

Cette prédominance masculine est en accord avec le rapport annuel du PNILT en 2018 avec 67% des cas dépistés (39) mais aussi avec d'autres auteurs.

Au Burundi, Niyonsaba dans une étude sur la tuberculose à l'université du Burundi, a trouvé que 88% des cas de tuberculose à l'université du Burundi étaient de sexe masculin.

Ciza, dans sa série, a trouvé que quatre malades étaient de sexe masculin contre 3 de sexe féminin (37).

MURHULA a trouvé une prédominance masculine à 62,1% (38)

Des résultats contraires ont été constatés dans la série de Nkunuzimana dans une étude concernant la tuberculose pulmonaire chez les déplacés des sites périphériques de Bujumbura où il a trouvé une prédominance féminine à 56,2%, ce qui s'expliquait par le fait que la majorité des déplacés était de sexe féminin (40).

#### **IV.1.3. Origine géographique**

Dans notre série, la majorité des patients vivait généralement dans un milieu urbain (58,73%) plus particulièrement dans les quartiers populaires de Bujumbura (55,58%). Il s'agit de quartiers à bas niveau socio-économique, où les gens vivent en promiscuité et par conséquent avec un risque accru de contamination.

MURHULA a fait le même constat dans sa série avec 51,7% des cas vivant dans la ville de Bujumbura (38) comme l'ont constaté aussi Kamamfu G. et col. (41); Ciza F. (37) et Niyonsaba A. (42)

En Guinée, Arioune C., dans sa série, a trouvé que les patients habitaient la capitale Conakry dans 83% des cas (43).

Selon plusieurs auteurs, les sujets habitant les milieux urbains où la densité de la population est plus importante seraient plus exposés à la tuberculose que ceux habitant les milieux ruraux (44)

## **IV.2. Caractéristiques cliniques des patients**

### **IV.2.1. Antécédents**

Dans notre série, les patients avaient au moins un antécédent personnel de traitement antituberculeux dans 85,28% de cas et familial dans 21,57% de cas

Le même constat a été fait par d'autres auteurs :

Au Burundi, dans la série de Murhula, 62,1% de patients avaient un antécédent de traitement antituberculeux (anciens cas de Tuberculose) (38)

Dans la série de Redware S. au Maroc, 59,4% des patients avaient eu au moins un antécédent personnel de tuberculose (45)

Dans la série d'Alioune C. en Guinée Conakry, 85% des cas avaient été précédemment traités pour tuberculose et avaient développé une résistance acquise (43)

### **IV.2.2. Statut sérologique VIH**

Dans notre série, 23,68% des cas avaient une sérologie VIH positive

La co-infection TB et VIH à un taux plus ou moins élevé est en accord avec d'autres auteurs

Au Burundi, Ciza F. (37), Murhula B.A. (38) et Niyonsaba A. (42) ont trouvé respectivement 25%, 37,9% et 30,57% des cas de co-infection TB et VIH

Plusieurs travaux sur la tuberculose multirésistante rapportent des taux importants des cas de co-infection TB et VIH

Horo (46), Chevalier (47) et L Saugare (48) ont trouvé respectivement 39,47%, 10,9% et 28,7%

Le VIH étant un facteur d'immunodépression, les maladies opportunistes en général et la tuberculose en particulier y sont fréquemment associées.

### **IV.2.3. Délai entre la consultation et la détection des résistances**

Dans notre série (84,74%) ont bénéficié d'un test de détection des résistances dans les quatre premières semaines après la consultation en vue de la détection précoce des résistances. Cela grâce à l'expansion du test gène Xpert ces dernières années. Cela n'est pas le cas dans la série de MURHULA (38) où aucun patient n'a fait de test Xpert au début du traitement de la première phase, ce qui était à la base :

-d'une part de la mise sous antituberculeux de première ligne des cas potentiellement multirésistants (primaires et secondaires) ;

-d'autres parts, de l'allongement du délai diagnostique de la TB-MR qui a comme conséquence la dégradation de l'état des malades et l'exposition durable de l'entourage des patients aux germes multirésistants.

Plusieurs rapports nationaux ont confirmé que l'identification précoce des cas de TB-MR et leur traitement correct avec schéma de 2<sup>ème</sup> ligne empêche la propagation de bacilles résistants (49).

L'OMS recommande actuellement l'utilisation du test gène Xpert comme test de diagnostic initial en cas de présomption de tuberculose multirésistante ou de tuberculose associée au VIH (50).

#### **IV.2.4. Etat général à l'admission**

La dégradation de l'état général chez un patient qui suit normalement son traitement de première ligne est l'un des signes évocateurs de la résistance aux antibiotiques

Dans notre série, 76,32% des cas (n=145) avaient un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 18 et 20, 18,35% des cas (n=36) avaient un IMC inférieur à 18 tandis que 4,74% des cas (n=9) avaient un IMC supérieur 20.

Dans la série de MURHULA, 51,1% des cas avaient un état général très altéré avec un IMC<18 (38). Il explique que la détection des résistances a été tardive par le fait que l'indication du test Xpert était posée sur base de la persistance des BAAR dans les expectorations.

On a l'impression qu'un taux élevé de patients de notre série a un état général plus ou moins bon à l'admission. Cette situation serait liée au fait que la détection des résistances a été précoce dans la majorité des cas avant la dégradation de l'état clinique.

#### **IV.2.5. Données bactériologiques**

La confirmation biologique des résistances est un moyen sûr en cas de suspicion clinique des résistances aux antituberculeux.

Dans notre série, la culture était revenue positive dans 100% des cas. Les patients avaient aussi bénéficié d'un test de sensibilité à la Rifampicine (gène X-pert) qui a confirmé la résistance chez tous nos patients. L'antibiogramme a confirmé la résistance à la Rifampicine et à l'Isoniazide chez tous nos patients.

Ces résultats sont proches de ceux des autres séries :

Dans la série de Murhula (38), il a subdivisé son effectif en trois groupes :

1. Groupe des cas de TB-MR : 22 cas (75,9%) sont résistants au moins au RH, avec 3 cas (10,3%) qui résistent à la combinaison SRHZE
2. Groupe des cas de polyrésistance (résistance à la Rifampicine, aux autres antituberculeux mais pas à l'Isoniazide)
3. Dans le dernier groupe se trouvent des cas de monorésistance à la rifampicine

#### IV.2.6. Schémas thérapeutiques suivis

Le traitement de la tuberculose multirésistante n'étant pas standardisé pour tous les pays, il est basé sur la conception, dans chaque pays, des stratégies thérapeutiques appropriées en fonction des données disponibles de la surveillance de la pharmacorésistance et de la fréquence d'utilisation des antituberculeux dans les pays.

Dans notre série (95,26%) ont suivi un schéma thérapeutique standardisé de deuxième ligne de 9 mois comprenant :

- Une phase initiale de 4 mois : 4(Km-Mfx-Pto-H-Cfz-E-Z)
- Une phase de continuation de 5 mois : 5(Mfx-Cfz-E-Z)

Les autres étaient sous des schémas thérapeutiques de 12 mois (2,63%) et de 15 mois (2,11%)

Ce schéma court s'inspire des directives TB/MR de l'OMS (mises à jour en 2019) (51) selon lesquelles le traitement standardisé de courte durée pour la Tuberculose MR/TBRR pour une durée de 9-12 mois est indiqué pour les patients :

- s'ils n'ont pas encore été traités par le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne ou l'ayant été pendant moins d'un mois ;
- si la résistance aux fluoroquinolones et aux injectables de 2<sup>ème</sup> ligne a été exclue

Plusieurs travaux ont montré qu'une longue durée de traitement par les antituberculeux de deuxième ligne expose les patients aux effets indésirables et conduit aux abandons de traitement.

Dans la série de CIZA (37), sur sept patients mis sous un schéma thérapeutique de 15 mois, deux ont abandonné le traitement à cause de ses effets indésirables

Une étude faite en Inde (à Maharashtra) par l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies pulmonaires sur les résultats défavorables chez les patients traités pour une tuberculose multirésistante par le régime standard de 24 mois, a montré que 19% des patients ont abandonné le traitement pour sa longue durée (52)

Pour notre série, nous pensons que le raccourcissement de la durée du traitement a favorisé l'adhérence des patients au traitement en minimisant les abandons de traitement et a permis de réduire les effets indésirables liés aux médicaments.

#### **IV.2.7. Effets secondaires des médicaments**

La surveillance des effets secondaires est de règle chez les patients sous antituberculeux de seconde ligne, compte tenu de leur ampleur.

Dans notre série, les effets secondaires étaient majoritairement marqués par des troubles cutanés dans 11,05% des cas, des troubles digestifs dans 36,84% des cas, des troubles psychiques dans 13,68% des cas et des troubles de l'audition dans 38,42% des cas.

D'autres effets recherchés par des examens de laboratoire étaient : la néphrotoxicité retrouvée dans 6,32% des cas, l'hépatotoxicité retrouvée dans 8,42% des cas et le déficit électrolytique retrouvé dans 3,68% des cas.

Ces effets ont répondu favorablement au traitement symptomatique instauré et n'ont pas entraîné d'abandon de traitement. Cette bonne réponse serait liée au fait que le schéma de traitement était de courte durée pour la majorité des cas comparativement à d'autres séries.

Dans la série de Ciza (37), quatre malades sur sept ont présenté des effets secondaires indésirables au début du traitement et ont répondu favorablement au traitement symptomatique instauré ; un malade les a présentés jusqu'à la fin de la première phase malgré un traitement symptomatique instauré, ce qui a occasionné l'abandon du traitement

Selon le guide pratique de prise en charge de la tuberculose résistante (51), les effets indésirables sont plus fréquents qu'avec le traitement de première ligne et sont la principale cause d'abandon du traitement. Ainsi, un bon counseling au début du traitement et un suivi strict sont à la base de l'adhérence du patient au traitement

### **III.2.8. Evolution**

L'évolution tant clinique que biologique des patients mis sous antituberculeux de deuxième ligne doit être surveillée de près pour s'assurer de l'efficacité du traitement.

Dans notre série, 94,21 % des cas ont connu une évolution favorable avec un IMC compris entre 18 et 25 à la fin du traitement ; 4,21 % des cas avaient même un IMC > 25, cette évolution était marquée par un gain pondéral considérable, une reprise de l'appétit et une disparition des signes initiaux.

Une petite proportion de patients (1,58%) ont connu une évolution défavorable avec un IMC < 18.

Une culture a été réalisée après deux mois de traitement pour tous les patients. Elle était négative dans 94,21% des cas (pour 179 patients). Elle était toujours positive dans 5,79% des cas (pour 11 patients). C'est parmi ces derniers patients qu'on a recensé les 9 cas de décès (4,74%) et le cas d'échec (0,53%).

D'autres auteurs ont prouvé qu'un traitement bien conduit et surveillé aboutit à une évolution favorable

Dans la série de CIZA sur la résistance aux antibiotiques antituberculeux, sur sept patients multirésistants, cinq ont bien suivi le traitement instauré et parmi ces derniers, trois ont connu une bonne évolution clinique (reprise pondérale, disparition de la fièvre et de la toux) et une négativation des crachats à la fin de la première phase (37)

Dans la série de Chen M-Y et col. sur la récurrence après le succès thérapeutique de la tuberculose multirésistante, les patients ont connu une évolution favorable dans 81% des cas avec un IMC de [18-25[ ; seulement 18,98% des cas avaient un IMC < 18 (53).

#### **IV.2.9. Evolution des patients à la fin du traitement**

Le devenir des patients mis sous un traitement antituberculeux de seconde ligne est un aboutissement de plusieurs stratégies diagnostiques et thérapeutiques appliquées et suivies sur toute la durée de prise en charge.

Dans notre série, à la fin du traitement, 178 patients (93,68%) étaient guéris avec un bon état clinique général et une culture négative ; 9 patients (4,74%) étaient décédés ; 2 patients (1,05%) étaient perdus de vue et le traitement a échoué dans 0,53% des cas (pour 1 patient, chez qui l'état général était toujours altéré avec un IMC de 15 et la culture positive). Ces cas de décès et d'échec ont été recensés parmi ceux dont la culture était toujours positive à deux mois de traitement

Comparativement aux résultats des autres séries, ces résultats montrent que les stratégies de prise en charge de la tuberculose multirésistante ont progressivement évolué en donnant des résultats de plus en meilleurs.

Dans une étude réalisée à Harvard Medical School en 2010 sur la récurrence après le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante, Mercedes C. et col. ont trouvé que sur 671 patients présentant une tuberculose pulmonaire multirésistante, 442 (66%) étaient déclarés guéris à la fin du traitement, 13 (1,93%) étaient décédés et le traitement avait échoué pour 16 patients (2,38%) (54)

Une étude faite en Inde (à Maharashtra) en 2017 par l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies pulmonaires sur les résultats défavorables chez les patients traités pour une tuberculose multirésistante par le régime standard de 24 mois, a montré que sur 4024 patients , 828 (20,58%) étaient guéris, 857 (21%) étaient décédés pendant le traitement, 768 (19%) étaient perdus de vue, 98 (2%) avaient connu un échec de traitement, 3(0,07%) avaient arrêté le traitement pour ses effets indésirables (52).

Quant à notre série, on peut affirmer que les nouvelles stratégies de prise en charge de la tuberculose multirésistante tels que le raccourcissement de la durée de traitement et le renforcement de la stratégie DOTS ont contribué à l'aboutissement aux bons résultats.

## V. CONCLUSION ET SUGGESTIONS

### V.1. Conclusion

La TB-MR étant une forme particulière de la tuberculose pulmonaire, constitue encore une menace pour la santé publique dans certains pays du monde.

Elle affecte majoritairement des sujets jeunes de sexe masculin en provenance des milieux urbains plus particulièrement dans la ville de Bujumbura dans les quartiers à niveau socio-économique précaire.

Les nouvelles stratégies de prise en charge de la TB-MR ont permis d'améliorer les démarches diagnostique et thérapeutique.

Une grande proportion de nos patients ont bénéficié précocement d'un test gène Xpert afin de déterminer la résistance à la Rifampicine, ce qui leur a épargné des doses inadéquates d'antituberculeux de première ligne

Le raccourcissement du schéma de traitement de la TB-MR a permis de réduire les effets indésirables des médicaments et ainsi d'améliorer l'adhérence des patients au traitement.

Une proportion importante de nos patients traités à Kibumbu ont connu une évolution favorable ; néanmoins la co-infection TB-VIH a contribué en grande partie à une mauvaise évolution de certains de nos patients.

L'extension de la TB-MR étant une menace pour la population burundaise, son contrôle débute par une prise en charge correcte de la tuberculose pharmacosensible, un diagnostic rapide et efficace de la TB-MR et un traitement approprié des cas de TB-MR.

## V.2. Suggestions

A la lumière des résultats obtenus au cours de notre étude, nous voudrions formuler quelques suggestions.

### Au personnel soignant

• **Améliorer la relation médecin/infirmier avec le malade** ; dans le cadre d'une maladie chronique comme la tuberculose, le premier contact médical avec un nouveau malade a donc une importance exceptionnelle

• **Une meilleure prise en charge des tuberculeux aussi bien pour leur intérêt que pour l'intérêt de la communauté**, pour cela nous suggérons au personnel médical et paramédical de donner d'amples explications au malade au sujet de sa maladie, d'expliquer l'intérêt et le bien fondé d'un traitement régulier et ininterrompu.

• **Elaborer un plan de surveillance des malades sous antibiotiques antituberculeux.**

Les éléments de surveillance du traitement portent sur :

- les effets secondaires ; ils peuvent être mineurs ou majeurs
- les signes cliniques
- la régularité des prises des médicaments
- le contrôle bactériologique des crachats

• **Hospitaliser les malades tuberculeux inobservants, toxicomanes ou ayant un état général altéré.**

**Aux malades**

- Suivre le traitement tel que recommandé par le médecin/infirmier
- Consulter le médecin en cas d'effets secondaires et ne jamais arrêter le traitement antituberculeux de sa propre initiative.
- Ne pas confondre la disparition des symptômes et la guérison, cette dernière suppose la prise des médicaments pendant une durée déterminée à des doses efficaces.

**Au ministère de la santé publique et de la lutte contre le SIDA**

- Promouvoir et renforcer la stratégie DOTS dans le traitement de tout nouveau cas de tuberculose.
- Maintenir et appuyer le programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT)
- Surveiller rigoureusement le traitement standard de deuxième ligne appliqué au Burundi
- Organiser et exécuter des enquêtes à l'échelon national sur le profil de résistance aux antibiotiques antituberculeux

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Global tuberculosis repport 2019, **WHO**-Geneva
2. Global tuberculosis repport 2018, **WHO**
3. **I.M TOURE, O.TIDIAN, Q. AMEDOME.**  
Etude des résistances initiales des bacilles tuberculeux isolées d'expectorations de maladies atteints de tuberculose pulmonaire du service de pneumophtisiologie du C.H.U. DE Lomé. Médecine d'Afrique Noire,1987
4. **Ministère de la Santé Publique et de la Lutte contre le Sida, Programme National Intégré de Lutte contre la Tuberculose** : Directives nationales pour la prise en charge de la tuberculose pharmacorésistante au Burundi,2019.
5. **N. Veziris, cambau E, Sougakoff W, Robert J, Jarlier V.** Résistance aux antituberculeux. Arch Pédiatrie. 2005; 12(supplément 2): S102-9.
6. **Heym B, Honore N, Truffot-Pernot C, Banerjee A, Schurra C.** Implication of multidrug resistance for the futur of short-course chemotherapy of tuberculosis
7. **Benfenatki N.** La Tuberculose multirésistante. Rev Médecine Interne. Décembre 2009;30:S268-72.
8. **Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh M-LN, Goble M, et al.** Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 15 mai 2004; 169(10):1103-9.
9. **Banerjee R, Allen J, Westenhause J, Oh P, Elms W, Desmond E, et al.** Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in California, 1993–2006. Clin Infect Dis. 15 août 2008;47(4):450-7.

10. **Organisation Mondiale de la Santé.** Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde, 2015. Disponible sur:[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2015\\_executive\\_summary\\_fr.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2015_executive_summary_fr.pdf) ? u
11. **Migliori GB, Centis R, Lange C, Richardson MD, Sotgiu G.** Emerging epidemic of drug resistant tuberculosis in Europe, Russia, China, South America and Asia: current status and global perspectives: *Curr Opin Pulm Med.* févr 2010;1.
12. **Shah NS, Wright A, Bai G-H, Barrera L, Boulahbal F, Martín-Casabona N, et al.** Worldwide Emergence of Extensively Drug-resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* mars 2007; 13(3):380-7.
13. **Zellweger J-P.** La tuberculose multirésistante : extension, menace et solutions. *Rev Mal Respir.* oct 2011;28(8):1025-33.
14. **Tritar F, Daghfous H, Ben Saad S, Slim-Saidi L.** Prise en charge de la tuberculose multirésistante. *Rev Pneumol Clin.* avr 2015;71(2-3):130-9.
15. **World Health Organization.** Tuberculosis diagnosis Xpert MTB/RIF Test. WHO endorsement and recommendations. 2015.
16. Mycobactéries [Internet]. Biomnis. Disponible sur :  
<http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/MYCOBACTERIES.pdf>
17. **Toloba Y, Diallo S, Maïga Y, Sissoko BF, Keïta B.** Miliare tuberculeuse au Mali pendant la décennie 2000–2009. *Rev Pneumol Clin.* févr 2012;68(1):17-22.
18. **Belghiti FA, Antoine D.** Epidémiologie de la tuberculose en France en 2013. *Bull Épidémiol Hebd.* 2015; (9-10):164-71.

19. Mycobactéries [Internet]. Biomnis. Disponible sur:  
<http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/MYCOBACTERIES.pdf>
20. **Freys G, Fritz H. Kayser, Erik C. Böttger, Rolf M. Zinkernagel... [et al.]**; Microbiologie médicale, traduction de la 11e édition allemande par Guy Freys, .... 2008.
21. **Mostowy S, Behr MA.** The Origin and Evolution of Mycobacterium tuberculosis. Clin Chest Med. juin 2005;26(2):207-16.
22. **Lot F, Pinget R, Cazein F, Pillonel J, Leclerc M, Haguy H, et al.** Fréquence et facteurs de risque de la tuberculose inaugurale de sida en France. Europe. 2009;23(1):39.
23. **Rich M,** World Health Organization. Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes mise à jour d'urgence pour 2008. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 2009
24. **Arbex M, Varela M, De Siqueira H, De Mello F.** Antituberculosis drugs : drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second-line drugs. J Bras Pneumol. 2010;36(5):626-56
25. **Varaine F, Rich M.** Tuberculosis - practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries- 2014 edition -.
26. Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la commission de transparence-GRANUPAS [Internet]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>

27. Acide para-aminosalicylique (Granupas) - tuberculose multirésistante : beaucoup d'effets indésirables et une efficacité incertaine. Rev Prescrire. mai 2014;34(367):340-1.
28. **Hugonnet J-E, Tremblay LW, Boshoff HI, Barry CE, Blanchard JS.** Meropenem Clavulanate Is Effective Against Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis. Science. 27 févr 2009;323(5918):1215-8.
29. **Marigot-Outtandy D, Perronne C.** Les nouveaux antituberculeux. Réanimation. juin 2009;18(4):334-42.
30. **Xu H-B, Jiang R-H, Tang S-J, Li L, Xiao H-P.** Role of clofazimine in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective observational cohort assessment. J Antimicrob Chemother. 1 mars 2014; 69(3): e1-e1.
31. **Janulionis E, Sofer C, Song H-Y, Wallis RS.** Lack of Activity of Orally Administered Clofazimine against Intracellular Mycobacterium tuberculosis in Whole-Blood Culture. Antimicrob Agents Chemother. 8 janv 2004; 48(8):3133-5.
32. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-resistant Tuberculosis 2011. World Health Organization; 2011.
33. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris: **International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013.**
34. **Zellweger J-P.** Gestion des tuberculoses multirésistantes. Rev Mal Respir. oct 2011;28(8):1025-33.

35. **Haute Autorité de Santé**. La prise en charge de votre maladie, la tuberculose, ALD n°29. 2007
36. **Ministère de la santé**. Programme de lutte contre la tuberculose en France 2007-2009. 2007
37. **F. CIZA** . Résistance aux antibiotiques antituberculeux : à propos de 960 tuberculeux bacillifères. Thèse de Doctorat en Médecine, Université du Burundi, Juillet 2004
38. **MURHULA B.A.** Tuberculose multirésistante : De l'épisode de la tuberculose pharmacosensible à la tuberculose multirésistante. Thèse de Doctorat en Médecine, Université du Burundi, 2014
39. **Ministère de la santé publique et de la lutte contre le SIDA**, Programme National Intégré Lèpre Tuberculose, Rapport annuel d'activités, 2018
40. **J.M.V NKUNZIMANA**  
La tuberculose pulmonaire chez les déplacés des sites périphériques de Bujumbura : cas de Kiyange et Carama. Thèse de Doctorat en Médecine, Université du Burundi, mai 2001.
41. **Kamamfu G, Barihuta T, Nikoyagize E**, Le contrôle de la tuberculose au Burundi, Rev Med de Bujumbura, (17) 27-30, octobre 1993
42. **NIYONSABA C.** La tuberculose à l'université du Burundi. Thèse de Doctorat en Médecine, Université du Burundi, 2013
43. **Alioune C.** La tuberculose multirésistante : devenir de 443 patients diagnostiqués entre 2008 et 2013. Thèse de Doctorat en Médecine, Conakry 2014

44. **Hans L. Rieder** ; Bases épidémiologiques de la lutte antituberculeuse. Première édition 1999. Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires.
45. **Redware S.** Facteurs de risque de la tuberculose multirésistante, région de Casablanca-Settat (2012-2016) : Etude multicentrique de type cas-témoins
46. **K. Horo, E. Aka-Danguy, A. Kaoussi Boko, A.S. N'gom, CV. Gode, J.M. Ahui Brou, A.F. Motuom, T. Yakouba, F. Koante-Kone, M.T. Tcharman, N. Koffi.** Tuberculose multirésistante : à propos de 81 patients suivis dans un service de pneumologie en Côte d'Ivoire, Revue de Pneumologie Clinique (2011) 67, 82-88
47. **B. Chevalier, J. Margery, M. Sane, P. Camara, N. Lefebvre, M. Gueye, M. Thiam, J. D. Pernier-Gros-Claude, F. Simon, M. Fabre, C. Soler, V. Herve, P.S. Mbaye, J. M. Debonne,** Epidémiologie de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux à l'hôpital principal de Dakar, Etude retrospective sur quatre ans (2000-2003) Revue de pneumologie Clinique (2010) 66,266-271
48. **L. Sangaré, S. Diandé, G. Badoum, B. Dingtounda, A.S. Traoré :** Résistance aux antituberculeux chez les cas de tuberculose pulmonaire nouveaux ou traités antérieurement au Burkina Faso, Int J Tuberc Lung Dis 2010,14(11) :1424-1429
49. République du Rwanda, Ministère de la santé : Guide de prise en charge de la Tuberculose multirésistante,2012
50. Organisation mondiale de la santé. Mise en oeuvre rapide du test diagnostic Xpert MTB/RIF. Guide technique et opérationnel Considérations pratiques, WHO/HTM/2011.2

51. Ministère de la Santé Publique et de la Lutte contre le Sida, Programme National Intégré de Lutte contre la Tuberculose : Guide pratique de prise en charge de la tuberculose résistante. Gitega, Septembre 2019
52. Public Health Action, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease: Unfavourable outcomes among patients with MDR-TB on the standard 24-month regimen in Maharashtra, India
53. **Chen M-Y, Lo Y-C, Chen W-C, Wang K-F, Chan P-C (2017)** Recurrence after successful treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Taiwan. PLoS ONE 12(1): e0170980.doi: 10.1371/journal.pone.0170980
54. **Mercedes C. et col**  
Recurrence after Treatment for Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis.  
Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School

**ANNEXES**

## ANNEXE I. FICHE DE RECUEIL DES INFORMATIONS

### 1. IDENTIFICATION DU PATIENT

Date de naissance :...../...../.....      Age :..... ans

Sexe : M  F

Etat matrimonial : Célibataire  Marié  Divorcé  Veuf

Profession :.....

Nationalité : Burundaise  Autre :.....

Lieu de résidence : Urbain  Rural

Adresse :.....

### 2. MESURES ANTHROPOMETRIQUES AVANT LE TRAITEMENT

Poids :.....Kg, Taille :.....m, IMC :.....Kg/m<sup>2</sup>

### 3. ANTECEDENTS

#### a. Personnels

Hospitalisation Non  Oui ,

Motif :.....

Tuberculose :Non  Oui

Circonstances, préciser:.....

Nombre d'épisodes de tuberculose antérieure :.....

## Traitements antituberculeux antérieurs

	Date	Durée	Forme	Schémas	Evolution
1 <sup>er</sup> traitement					
2 <sup>e</sup> traitement					
3 <sup>e</sup> traitement					

## Effets indésirables liés au traitement

antérieur :.....

Autres antécédents,

préciser :.....

**b. Familiaux**Tuberculose Oui  Non 

Autres, préciser :.....

**6. STATUT VIH**Sérologie : Négative  Positive, 

Découverte quand :.....

Si positive, traitement antirétroviral :Oui  depuis quand :.....Non **7. DERNIER EPISODE DE TUBERCULOSE**

Date de diagnostic :.....

Délai entre la consultation et la détection des résistances

1 semaine  2 semaines  3 semaines  4 semaines 2 mois  4 mois  6 mois

Forme :.....

Clinique :.....

Radiologie :.....

Données bactériologiques :BAAR dans le crachat Oui  Non

Culture positive  Négative

Antibiogramme : Sensible à.....

Résistant à.....

Traitement prescrit : Schéma thérapeutique:.....

Date de début du traitement:.....

Date de fin du traitement:.....

Effets secondaires des médicaments

Troubles cutanés  Troubles digestifs  Troubles psychiques

Troubles auditifs

Néphrotoxicité  Hépatotoxicité  Déficit électrolytique

Evolution : Clinique:.....

Bacilloscopie: Négative  Positive

Reprise du poids corporel: Oui  Non

Etat général à la sortie: Bon  Altéré

Guérison

Rechute

Décès

Echec

**ANNEXE II : SERMENT DE GENEVE**

Au moment d'être admis au nombre des membres de la profession médicale ;  
Je prends l'engagement solennel de consacrer ma vie au service de l'humanité ;  
Je garderai à mes maîtres le respect et la reconnaissance qui leur sont dus ;  
J'exercerai mon art avec conscience et dignité ;  
Je considérerai la santé de mon patient comme mon premier souci ;  
Je respecterai le secret de celui qui se sera confié à moi ;  
Je maintiendrai dans toute la mesure de mes moyens l'honneur, les nobles traditions de la profession médicale, mes collègues seront mes frères ;  
Je ne permettrai pas que les considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classes sociales viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient ;  
Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception ;  
Même sous menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité ;  
Je fais ces promesses solennellement, librement, sur l'honneur.

## **RESUME**

**But :** Déterminer l'évolution, à la fin du traitement, des patients diagnostiqués tuberculeux multirésistants aux antituberculeux durant la période de 2013-2016

**Patients et Méthodes :** Notre étude retrospective, s'est faite sur une période de 4 ans allant de 2013-2016. Les données ont été recueillies à partir des dossiers archivés au Centre National de Référence de Tuberculose Multirésistante à Kibumbu.

**Résultats :** Pendant la période de notre étude, 190 patients ont été recueillis. Les patients avaient un âge moyen de 35,12 ans avec des extrêmes de 3 à 79 ans, la tranche d'âge la plus touchée était comprise entre 21 et 40 ans. Ils sont majoritairement de sexe masculin avec 67,36% et habitent en plus grande partie dans les quartiers à bas niveau socio-économique de Bujumbura. Les patients avaient un antécédent de traitement antituberculeux dans 85,26% des cas et la coinfection TB-VIH connue pour aggraver le pronostic a été notée dans 23,68% des cas. Les patients ont tous bénéficié d'une démarche diagnostique par la culture, l'antibiogramme et le gène Xpert pour la détection des résistances. La plus grande proportion (95,26%) a suivi un schéma thérapeutique standardisé de deuxième ligne de 9 mois et l'évolution a été favorable avec 93,68% cas de guérison, 4,74% cas de décès, 1,05% cas perdus de vue et 0,53% cas d'échec thérapeutique.

**Conclusion:** La TB-MR affecte majoritairement des sujets de sexe masculin vivant en promiscuité dans des milieux urbains. Les nouvelles stratégies de sa prise en charge ont permis d'améliorer les démarches diagnostiques et thérapeutiques avec néanmoins quelques facteurs contribuant à une mauvaise évolution tels que la coinfection TB-VIH.