UNIVERSITÉ DU BURUNDI
GRENIER DU SAVOIR DU BURUNDI
Dépôt institutionnel officiel
https://repository.ub.edu.bi

Etude des facteurs favorisant l'apparition de la tuberculose multi résistante au Burundi : étude analytique type cas–témoins à propos de 180 patients.

Nshimirimana, Innocent

2021-06
UB, Faculté de Médecine
https://repository.ub.edu.bi/handle/123456789/431

Document téléchargé depuis le **Grenier du Savoir du Burundi** — https://repository.ub.edu.bi

UNIVERSITE DU BURUNDI

FACULTE DE MEDECINE

ETUDE DES FACTEURS FAVORISANT L'APPARITION DE LA TUBERCULOSE MULTIRESISTANTE AU BURUNDI : ETUDE ANALYTIQUE TYPE CAS –TEMOINS A PROPOS DE 180 PATIENTS

Par:

NSHIMIRIMANA Innocent

Directeur de thèse :

Pr Gaspard KAMAMFU

Co-Directeur de thèse :

Dr Michel SAWADOGO

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

Bujumbura, Juin 2021

IDENTIFICATION DES MEMBRES DU JURY

Pr Gaspard KAMAMFU : Directeur de thèse

Dr Michel SAWADOGO : Co-Directeur de thèse

Pr BARASUKANA Patrice : Président du jury,

Dr NDIZEYE Zacharie : secrétaire du jury

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 : 1er Vice-Doyen
3. Dr Désiré NISUBIRE : 2ème Vice-Doyen

II. PROFESSEUR EMERITE

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 : Pathologie infectieuse et parasitaire
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 Rénovât 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 Serges 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 Néphrologique
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, Physiologie neurologique, Sémiologie neurologique
13. Pr Sébastien MANIRAKIZA : Imagerie médicale
14. Pr Pontien NDABASHINZE : Pédiatrie

15. Pr Alexis SINZAKARAYE : Rhumatologie et Médecine physique et de Réadaptation
16. Pr Déogratias NTUKAMAZINA : Gynécologie
17. Pr Martin MANIRAKIZA : Pathologie infectieuse et parasitaire, Endocrinologie
18. Pr Stanislas HARAKANDI : Soins palliatifs Anesthésie-Réanimation
19. Pr Levi KANDEKE : Ophtalmologie
20. Dr AMANI Moïbéni : Sémiologie médicale et Physiologie

V. CHARGES DE COURS

1. Dr Louis NGENDAHAYO : Anatomopathologie
2. Dr Emmanuel GIKORO : Imagerie médicale
3. Dr Léonard BIVAHAGUMYE : Anatomie Tête et Cou, Sémiologie Chirurgicale 1
4. Dr Hermann NIMPAYE : Parasitologie, Entomologie médicale
5. Dr Désiré NISUBIRE : Biologie moléculaire, Cytologie et Génétique
6. Dr Gilbert NDAYIZEYE : Anatomie
7. Dr Alice NDAYISHIMIYE : Pédiatrie
8. Dr Chantal MUREKATETE : Radiologie
9. Dr Paul BANDEREMBAKO : Urologie
10. Dr Jean Claude MBONICURA : Pathologie chirurgicale
11. Dr Thierry SIBOMANA : Pneumologie

12. Dr Thoto Shabani MAREBO : Urologie

13. Dr Jean Bosco BIZIMANA : Neuro-anatomie

VI. CHARGES D'ENSEIGNEMENT

1. Dr Jacques NDIKUBAGENZI : Hygiène et Epidémiologie

2. Dr Sandra NKURUNZIZA : Initiation à la santé publique

3. Dr Zacharie NDIZEYE : Méthodologie de la recherche, Epidémiologie et Déontologie

4. Dr Alexandre NIYONKURU : Assistant

VII. MAITRES ASSISTANTS

1. Mme Claire NDAYIKENGURUKIYE : Immunologie, Bactériologie, Virologie et Mycologie

2. Ph Ramadhan NYANDWI : Pharmacologie générale

3. Dr Désiré HABONOMANA : Epidémiologie

4. Dr Daniel NDUWAYO : Neurophysiologie

5. Dr Jean Claude NKURUNZIZA : Administration des services de santé

VIII. ASSISTANTS

1. Dr Paulin BARAMBURIYE : Anatomie

2. Dr Roméo IRANKUNDA : Assistant

3. Dr IRANGABIYE Eloi : Assistant

4. Dr NTAWUYAMARA Epipode : Assistant

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 Thaddée BARANCIRA	: Physique
5. Dr Léopold HAVYARIMANA	: Chimie générale et organique
6. Dr KAYOYA Jean Bosco	: Biostatistique
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 Dieu Tout Puissant,

A toi très chère mère, qui m'a donné la vie, c'est grâce à tes multiples bénédictions que ce travail est accompli, voici le fruit de toute ta souffrance. Très chère mère que Dieu te donne une longue vie.

A mon père, toi qui m'as quitté à la fin de mes études secondaires. 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 soeurs;

A mes oncles et tantes ;

A toutes mes connaissances ;

A la 35ème Promotion de la Faculté de Médecine de Bujumbura pour des joies et peines partagées ;

Nous dédions cette thèse.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements les plus sincères à Monsieur le **Professeur KAMAMFU Gaspard**, qui m'a donné l'occasion de faire mon travail dans d'excellentes conditions. Votre disponibilité, votre rigueur scientifique, vos conseils, vos avis et vos précieuses suggestions m'ont aidés à réaliser au mieux ce travail;

Au **Pr BARASUKANA Patrice**, Président du jury, nous sommes très honorés par votre acceptation de juger ce travail de recherche et de faire partie du jury malgré vos nombreuses tâches. Trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

Au **Dr NDIZEYE Zacharie** 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.

Au **Dr Michel SAWADOGO** Représentant Légal de l'ONG Action Damien, codirecteur de ce travail, 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 prise en charge de la TBMR de Kibumbu;

Je tiens également à remercier tout le personnel du centre antituberculeux de Bujumbura; A tous nos éducateurs, de l'école 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 soit assurée par mes vifs remerciements.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

%	: Pourcentage
<	: Inférieur
=	: Egal
>	: Supérieur
Am	: Amikacine
Amox/Clv	: Amoxicilline/acide clavulanique
BAAR	: Bacille Acido-Alcoolo-Résistants
BCG	: Bacille Calmette et Guérin
CATB	: Centre Antituberculeux de Bujumbura
CDT	: Centre de Diagnostic et de Traitement de la tuberculose
Cfz	: Clofazimine
CHUK	: Centre Hospitalo-universitaire de Kamenge
Clr	: Clarythromycine
Cm	: Capréomycine
CNPEC	: Centre National de Prise en Charge de la tuberculose multirésistante
Cs	: Cyclosérine
DID	: Diabète insulinodépendant
DNID	: Diabète non insulinodépendant
DOTS	: Directly Observed Therapy Short Course
E	: Ethambutol

Eto : Ethionamide

Gfx : Gatifloxacine

INH : Isoniazide(H)

Ipm /Clv : Imipeneme /Cilastatine

Km : Kanamycine

Lfx : Lévofloxacine

Lzd : Linézolide

MDR-TB : Multidrug resistant tuberculosis

Mfx : Moxifloxacine

Ofx : Ofloxacine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Paquet-Années

PAS : Acide para-amino-salicylique

PNLT : Programme National de lutte contre la Lèpre et la tuberculose

Pto : Prothionamide

PZA : Pyrazinamide(Z)

Rb : Rifabutine

RDC : République Démocratique du Congo

RRif : Résistance à la Rifampicine

RR : Risque Relatif

RR-TB : Tuberculose résistante à la rifampicine

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SILT : Service Intégré Lèpre-Tuberculose

TB : Tuberculose

TBMR : Tuberculose Multirésistante

TB-UR : Tuberculose ultrarésistante

TDO : Traitement Directement Observé

Thz : Thioacétazone

Trd : Terizidone

VIH : Virus d'immunodéficience Humaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau des résistances en fonction des antituberculeux 7

Tableau 2 : Situation de la TBMR au Burundi de 2012-2019[24]..... 12

Tableau 3 : médicaments efficaces sur la tuberculose multirésistante 16

Tableau 4 : Posologie des antituberculeux 18

Tableau 5 : Effets indésirables courants des antituberculeux de deuxième ligne 19

Tableau 6 : Caractéristiques sociodémographiques des patients 30

Tableau 7: Facteurs d'accessibilité aux soins 32

Tableau 8 : Caractéristiques cliniques des patients 33

Tableau 9 : Habitudes à risque et comorbidités 35

Comorbidités..... 36

Tableau 10: Association entre la TBMR et les différents facteurs de risque de nos patients……36

Tableau11: Association entre la TBMR et les différents facteurs etudiés en modèle optimal..... 38

TABLE DES MATIERES

IDENTIFICATION DES MEMBRES DU JURY i

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE MEDECINE

(Année académique 2018-2019) ii

DEDICACES vii

REMERCIEMENTS viii

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS ix

LISTE DES TABLEAUX xii

TABLE DES MATIERES xiii

AVANT PROPOS xvii

0. INTRODUCTION 1

Objectif général 3

Objectifs spécifiques 3

CHAPITRE I. GENERALITES 4

I.1. Définitions 4

I.2. Historique de la résistance aux antituberculeux 5

I.3. Mécanismes d'apparition de la résistance auxantituberculeux 6

I.4. Historique du traitement de la tuberculose au Burundi 9

I.4.1. Période antérieure à l'année 1986 10

I.4.2. Période comprise entre 1986-1992 10

I.4.3. Période allant de 1992 à nos jours 10

I.5. Epidémiologie 11

I.5.1. Tuberculose multirésistante dans le monde 11

I.5.2. Tuberculose multirésistante au Burundi 12

I.6. Facteurs favorisant l'apparition de la TBMR 13

I.7. Présentation clinique de la tuberculose multirésistante 14

I.8. Diagnostic de la tuberculose multirésistante 15

I.9. Traitement de la tuberculose multirésistante 15

I.9.1. Traitement curatif 15

I.9.2. Surveillance du traitement de la TBMR 18

I.9.3. Prévention de la tuberculose multirésistante 19

I.9.3.1. Mesures de contrôle de la tuberculose en milieu de soins 20

I.9.3.1.1. Mesures administratives 20

I.9.3.1.2. Mesures environnementales 21

I.9.3.1.3. Mesures de protection individuelle 21

I.9.3.2. Identification précoce des cas contact TB-MR 22

CHAPITRE II. MATERIELS ET METHODES 23

II.1. Matériels 23

II. 1.1. Type d'étude et lieu d'étude 23

II.1.2. Univers et population d'étude 23

II.1.3. Critères d'inclusion et d'exclusion 24

II.1.4. Échantillonnage 25

II.2. Méthodes 25

II.2.1. Données à collecter 25

II.2.2. Traitement des données 27

II.2.3. Validation des instruments 28

II.2.4. Considérations éthiques 28

CHAPITRE III. RESULTATS 30

III.1. Analyse descriptive 30

III.2. Analyse bivariée 36

CHAPITRE IV. DISCUSSION 40

IV.1. Caractéristiques sociodémographiques 40

IV.1.1. Age 40

IV. 1.2. Sexe 41

IV.1. 3. Lieu de résidence, profession, état matrimonial, niveau d'instruction 43

IV.1.3.1. Lieu de résidence 43

IV.1.3.2. Profession 44

IV.1.3.3. Statut matrimonial 45

IV.1.3.4. Niveau d'instruction 45

IV.2. Facteurs d'accessibilité aux soins 46

IV.3. Caractéristiques cliniques, habitudes à risque et comorbidités 48

IV.3.1. Antécédents d'hospitalisation 48

IV.3.2. Antécédents d'incarcération 48

IV.3.3. Antécédents personnels de Tuberculose pulmonaire 49

IV.3.4. Durée prolongée du traitement antituberculeux 51

IV.3.5. Irrégularité du traitement antituberculeux antérieur 52

IV.3.6. Présence d'un sujet contact atteint de TBMR 54

IV.3.7. Mauvais accueil par le personnel soignant 55

IV.3.8. Tabagisme, l'alcoolisme, la toxicomanie 56

IV.3.9. Comorbidités des patients 57

IV.3.9.1. VIH 58

IV.3.9.2. Diabète 58

IV.3.9.3. Troubles digestifs 59

CHAPITRE V. CONCLUSION ET SUGGESTIONS 60

V.1. Conclusion 60

V.2. Suggestions 61

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 62

ANNEXES 72

ANNEXES 1 : FICHE D'ENQUETE 73

ANNEXE 2 : SERMENT DE GENEVE 77

RESUME 78

AVANT PROPOS

Comme le stipule le sujet de ce travail "**ETUDE DES FACTEURS FAVORISANT L'APPARITION DE LA TUBERCULOSE MULTIRESISTANTE AU BURUNDI** », ce travail a été effectué au Centre National de Prise en Charge de la tuberculose multirésistante au Burundi sis à Kibumbu qui est le seul centre national qui prodigue les soins aux tuberculeux multirésistants et au Centre antituberculeux de Bujumbura qui est un des centres nationaux qui accueille plus de tuberculeux pharmacosensibles.

Ce travail est subdivisé en cinq chapitres : Généralités, Patients et méthodes, Résultats, Discussion et revue de la littérature et Suggestions et conclusions.

Le choix de ce sujet a été motivé par le fait que notre pays est classé dans les pays en voie de développement où les conditions politiques, socio-économiques défavorables sont le terrain favorable de nombreuses pathologies infectieuses en général et la tuberculose multirésistante en particulier par rapport aux pays développés.

0. INTRODUCTION

La tuberculose demeure de nos jours un problème de santé publique malgré la mise en œuvre de nombreuses stratégies de lutte contre la tuberculose.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) estimait en 2015 à 10,4 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose et à 1,8 millions le nombre de décès par cette maladie. Plus de 95% des décès dus à la tuberculose résident dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [1].

Le problème de la tuberculose est loin d'être maîtrisé. Il se trouve compliqué à cause de 3 principaux événements : la pandémie du SIDA, l'inefficacité relative de la vaccination BCG, l'apparition de souches de mycobactéries tuberculeuses résistantes aux antituberculeux [2]. Les mycobactéries à l'origine de la tuberculose ont, comme toutes les bactéries, la capacité de subir des mutations génétiques qui vont les rendre résistantes à l'un ou l'autre antituberculeux.

La tuberculose multirésistante représente une des menaces sérieuses pour le contrôle de la tuberculose car le traitement fait appel à des médicaments dit de seconde ligne moins efficaces, plus toxiques, plus coûteux [3]. En plus le traitement dure plus longtemps par rapport au traitement standard de la tuberculose [3].

En outre, les malades atteints de tuberculose multirésistante peuvent rester contagieux plus longtemps contribuant ainsi à l’extension de la maladie dans la population [4].

En 2018, l'OMS estimait que 484.000 personnes ont développé une tuberculose multirésistante (TB-MR) [5].

Le risque relatif de décès d'une forme de TB-MR par rapport à la tuberculose pharmacosensible est évalué à 2,36 [6].

La tuberculose multirésistante est souvent soupçonnée chez un patient présentant un échec thérapeutique ou une rechute. Elle peut aussi être soupçonnée sur le plan épidémiologique quand une personne a été exposée à un cas confirmé de tuberculose multirésistante [7].

Les signes et les symptômes évocateurs de tuberculose multirésistante sont semblables à ceux des patients ayant une tuberculose pharmacosensible. Cependant, du fait qu'elle est diagnostiquée tardivement, la tuberculose multirésistante peut avoir une présentation clinique et radiologique plus sévère.

Le diagnostic de la tuberculose multirésistante reposera dans tous les cas sur un interrogatoire minutieux qui précisera les antécédents du malade, la régularité du traitement antituberculeux antérieur, la présence de signes cliniques évocateurs d'une tuberculose pulmonaire évolutive. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence des bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) dans les produits d'expectoration et après réalisation d'un antibiogramme.

L'OMS recommande le test Gene-Xpert MTB/RIF comme test de diagnostic initial de la tuberculose pharmacorésistante [8,9].

Au Burundi, les formes de tuberculose résistantes aux molécules majeures de première ligne que sont la rifampicine et l’isoniazide existent, mais l'ampleur du

problème n'a pas été jusqu'ici suffisamment étudiée.

Le contrôle de cette maladie s'avère nécessaire et demeure essentiellement préventif.

Objectif général

Contribuer à l'étude des facteurs de risque susceptibles d'être associés à l'apparition de la tuberculose multirésistante au Burundi

Objectifs spécifiques

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients ayant une tuberculose multirésistante au Burundi
- Identifier les facteurs de risque de la tuberculose multirésistante liés au fonctionnement du système de soins au Burundi
- Evaluer le degré d'association entre la tuberculose multirésistante et les facteurs de risque potentiels retrouvés chez le patient

CHAPITRE I. GENERALITES

I.1. Définitions

Selon l'OMS, **la multirésistance** est la résistance à la fois à l'Isoniazide et à la rifampicine, les deux antituberculeux majeurs [10].

La résistance primaire : concerne le patient contaminé par des bacilles résistants d'emblée alors que ce dernier n'a jamais reçu auparavant d'antibiotiques antituberculeux [10]

La résistance acquise ou secondaire : concerne les germes résistants isolés chez des sujets préalablement traités (pendant au moins un mois) par des médicaments antituberculeux. Elle résulte d'un traitement inadéquat ou de dosage insuffisant ou d'une prise irrégulière du traitement antituberculeux [10].

La résistance initiale : lorsque la notion de traitement antituberculeux antérieur n'est pas obtenue de manière précise ou claire, on parlera de résistance initiale [10]

La rechute : on considère comme cas de rechute tout malade qui donne de nouveaux frottis positifs après avoir été correctement traité pour la tuberculose et déclaré guéri en fin de traitement [10].

L'échec thérapeutique : tout malade dont les frottis restent positifs ou redeviennent positifs après 5 mois ou plus de traitement antituberculeux régulièrement suivi [10].

Les défaillants ou **retour après abandon** : ce sont des malades présentant des frottis positifs après une interruption de traitement pendant plus de 2 mois de traitement antituberculeux [10].

Cas chronique : il s'agit des malades continuant de donner des frottis positifs après avoir terminé le schéma de retraitement proposé par l'OMS [10]

Guérison : traitement complet sans preuve de l'échec et plus de 3 cultures négatives prises à 30 jours d'intervalle [10].

Si une culture seulement est notifiée comme positive au cours de cette période et qu'on n'observe aucune preuve concomitante de détérioration clinique, le patient peut encore être considéré comme guéri.

Traitement terminé : traitement complet sans preuve d'échec, mais il manque des résultats bactériologiques [10]

Ultra-résistance (TB-UR) : en plus de la multirésistance, on note une résistance à au moins une fluoroquinolone et au moins à un des trois antibiotiques antituberculeux injectables de deuxième intention (capréomycine, kanamycine et amikacine) [11]

I.2. Historique de la résistance aux antituberculeux

L'acquisition de la résistance aux antibiotiques antituberculeux est un phénomène connu depuis le début de la chimiothérapie antituberculeuse [12].

Dans les 3 mois qui suivirent l'administration de la streptomycine à des malades atteints de tuberculose pulmonaire excavée, 80% d'entre eux devinrent porteurs de bacilles résistants à la streptomycine et cela par sélection de mutants naturellement présents parmi les bacilles sensibles [13].

Dès que furent disponibles l'acide para-amino-salicylique(PAS) puis isoniazide (INH) et le pyrazinamide (PZA), l'association de plusieurs antibiotiques devint

une règle fondamentale de traitement de la tuberculose et ceci dans l'objectif de prévenir la sélection des mutants résistants.

Par la suite, le large éventail des médicaments antituberculeux disponibles et l'application de schémas de traitement comprenant la rifampicine, le pyrazinamide, l'isoniazide et l'ethambutol a permis de guérir la quasi-totalité des malades tuberculeux traités.

L'association de plusieurs antibiotiques antituberculeux et leur prise régulière permettent de prévenir l'apparition de la multirésistance.

I.3. Mécanismes d'apparition de la résistance aux antituberculeux

Le Mycobacterium tuberculosis est une bactérie aérobie ayant une croissance lente. Dans une souche sauvage de bacilles tuberculeux, c'est à dire n'ayant jamais été en contact avec les médicaments spécifiques, les bacilles sont généralement sensibles à l'égard des antibiotiques utilisés pour le traitement de la tuberculose pulmonaire à condition d'une polychimiothérapie bien conduite [14]. Le développement de résistance au sein de cette population résulte de l'action combinée de deux phénomènes : mutations spontanées dans le chromosome de Mycobacterium tuberculosis et la sélection des mutants résistants par une chimiothérapie inadéquate.

Le tableau 1 montre la fréquence des mutants résistants dans une population sauvage en tenant compte des différents antibiotiques antituberculeux.

Tableau 1 : Tableau des résistances en fonction des antituberculeux [15]

Médicaments	**Fréquence des mutants résistants**
Isoniazide	10^5-10^6 bacilles
Rifampicine	10^7-10^8 bacilles
Streptomycine	10^5-10^6 bacilles
Ethambutol	10^5-10^6 bacilles
Pyrazinamide	10^2-10^4 bacilles
Fluoroquinolones	10^5-10^6 bacilles
Autres médicaments	10^3-10^6 bacilles

La combinaison des molécules antituberculeuses minimise très sensiblement la probabilité d'émergence de souches résistantes car un mutant résistant à un antibiotique est généralement sensible à d'autres antibiotiques antituberculeux. L'émergence des isolats résistants est par conséquent, liée à une mauvaise gestion du traitement contre la tuberculose par les différents acteurs intervenant dans ce traitement [16].

Cette mauvaise gestion du traitement antituberculeux peut provenir de plusieurs sources :

✓ **Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose**: recommandations inappropriées, médicaments inefficaces, rupture de stock de médicaments avec

interruption partielle de traitement ;

✓ **Des médecins ou du personnel infirmier** intervenant dans le traitement de la tuberculose : choix erroné des médicaments, absence de TDO, changement anarchique des régimes thérapeutiques en cas d'intolérances médicamenteuses ;

✓ **Des malades tuberculeux sous traitement** : manque d'information, abandon précoce, prise partielle des médicaments ou diarrhées chroniques

Ces éléments conduisent à la résistance secondaire ou acquise.

Pour prévenir l'émergence des souches résistantes, le traitement antituberculeux doit respecter les principes fondamentaux énumérés ci-dessous [16] :

- Traitement intensif au stade initial de la maladie avec combinaison de plusieurs antibiotiques antituberculeux,

- Traitement prolongé afin d'éliminer les mycobactéries résiduelles à croissance lente,

- Préférer les combinaisons fixes des médicaments antituberculeux en vue d'augmenter la compliance du patient au traitement,

- S'assurer que les médicaments sont correctement pris (TDO : traitement directement observé).

I.4. Historique du traitement de la tuberculose au Burundi

[17, 18, 19, 20, 21,22]

✓ 1953: création du sanatorium de Kibumbu avec une capacité de 250 lits. C'est une infrastructure qui était conçue 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).

✓ 1957: le centre antituberculeux de Bujumbura (CATB) a vu le jour, conçu pour servir comme un centre de traitement en ambulatoire de la tuberculose. Il reçoit des malades tous venant, de même que les malades envoyés par les centres de santé ou hôpitaux de Bujumbura ou même des malades envoyés par les autres formations médicales du pays.

✓ 1984: création par le ministère de la santé du Service Intégré Lèpre-Tuberculose(SILT) dont l'objectif principal est de décentraliser les soins de santé en intégrant les activités de lutte contre les deux maladies à tous les niveaux du système sanitaire du pays.

✓ 1992: Le SILT est remplacé par le Programme National de lutte contre la Lèpre et la Tuberculose (PNLT). L'objectif principal étant de réduire l'infection, la morbidité et la mortalité de la tuberculose en même temps que la morbidité de la lèpre. Il a pour objectifs spécifiques d'assurer le diagnostic, le traitement et la prévention de la tuberculose dans le pays et d'assurer le contrôle parfait de la maladie lépreuse.

On distingue trois grandes périodes de traitement de la tuberculose au Burundi :

I.4.1. Période antérieure à l'année 1986

Une période de traitement quotidien allant de 2 à 3 mois et associant chez l'adulte Isoniazide 300mg par jour, streptomycine 1g par jour et thiacétazone 150 mg par jour. Ensuite une période de 10 à 16 mois selon la localisation de la tuberculose associant Isoniazide 600mg et streptomycine 1g deux fois par semaine.

I.4.2. Période comprise entre 1986-1992

Depuis 1986, le schéma national de traitement de la tuberculose toutes les formes confondues comportait une association de trois antibiotiques antituberculeux dont deux bactéricides (Isoniazide et streptomycine) et un bactériostatique (myambutol). Ce dernier ayant remplacé la thiacétazone à cause de ses effets secondaires (syndrome de Lyell) particulièrement en cas d'infection VIH associée. Les trois antituberculeux étaient administrés quotidiennement sauf dimanche pendant la première phase d'attaque de 2 mois. La phase de consolidation comportait l'isoniazide et la streptomycine administrés 2 fois par semaine pendant 10 mois.

I.4.3. Période allant de 1992 à nos jours

Depuis décembre 1992, le schéma national de traitement de la tuberculose au Burundi comporte l'association de 4 antibiotiques antituberculeux : Isoniazide 5mg/kg, Rifampicine 10 mg/kg, Ethambutol 20 mg/kg et Pyrazinamide 30mg/kg. La durée du traitement est de 6 mois subdivisée en 2 phases :

• phase d'attaque de 2 mois où le malade prend les 4 antibiotiques antituberculeux tous les jours le matin à jeun et en une seule prise,

• phase de continuation de 4 mois où le malade prend l'Isoniazide et la Rifampicine tous les jours le matin et à jeun.

Les médicaments sont administrés en comprimés combinés. L'utilisation des formes galéniques combinées permet d'éviter la sélection des souches résistantes en évitant la monothérapie et en favorisant la compliance au traitement par la diminution du nombre de comprimés à prendre.

Le schéma court peut être utilisé quel que soit le statut VIH des malades et permet d'obtenir une guérison bactériologiquement confirmé dans un pourcentage élevé de tuberculose pulmonaire.

I.5. Epidémiologie

I.5.1. Tuberculose multirésistante dans le monde

La tuberculose multirésistante continue de constituer un grave problème de santé publique dans le monde. L'OMS estimait en 2017 à 558000 le nombre de nouveaux cas présentant une résistance à la rifampicine (RR-TB) dont 82% sont des cas de tuberculose multirésistante (MDR- TB).

Près de la moitié des cas de MDR-TB sont concentrés dans trois pays : Inde, Chine, Russie. Parmi les six pays au niveau mondial à forte incidence de tuberculose figurent deux pays africains : Afrique du Sud et Nigeria [23].

I.5.2. Tuberculose multirésistante au Burundi

L'ampleur de la TBMR au Burundi est difficile à établir en l'absence d'une enquête nationale des résistances aux antibiotiques antituberculeux.

Selon les estimations de l'OMS en 2014, le Burundi devrait s'attendre à une proportion de 2,2% de cas de TBMR parmi les nouveaux tuberculeux pulmonaires notifiés et à 11% parmi les tuberculeux en retraitement. Cela représente une incidence moyenne estimée d'environ 132 cas de TBMR par an.

Néanmoins, en 2019, un total de 64 cas de TBMR a été notifié et mis sous traitement.

Le tableau 2 montre le nombre de cas de TBMR notifiés chaque année depuis 2012 et traités au centre national de référence pour la prise en charge de TBMR à Kibumbu. En moyenne, nous enregistrons 51 cas par an.

Tableau 2 : Situation de la TBMR au Burundi de 2012-2019[24]

Année	Nombre de patients	Traitement terminé	Décédés	Perdus de vue	Echec
2012	36	33	3	0	0
2013	38	36	2	0	0
2014	49	46	3	0	0
2015	41	38	2	1	0
2016	80	78	2	0	0
2017	50	45	3	2	0
2018	50	47	3	0	0
2019	64	63	1	0	0

I.6. Facteurs favorisant l'apparition de la TBMR

Le schéma court utilisé actuellement pour le traitement de la tuberculose au Burundi permet de guérir la quasi-totalité des malades tuberculeux et de diminuer rapidement la transmission intercommunautaire du bacille tuberculeux [25].

Cependant, de tels résultats ne peuvent être tenus pour acquis, pour les malades comme pour la société, qu'à la condition impérative de respecter les règles fondamentales de la prescription antituberculeuse (association de plusieurs médicaments, prise régulière unique le matin à jeun, supervision directe de la p1rise des médicaments : stratégie DOTS).

Stratégie DOTS (Directly Observed Therapy Short Course)

C'est une stratégie préconisée par l'OMS pour faire face au fléau mondial que représente la tuberculose pulmonaire et pour freiner la propagation de la pharmacorésistance [26]. Elle comprend 5 points :

- Implication gouvernementale dans le programme national antituberculeux
- Dépistage passif par examen direct des crachats chez les sujets suspects de tuberculose
- Chimiothérapie de courte durée dans les tuberculoses pulmonaires à bacilloscopie positive sous observation directe par un agent de santé
- Approvisionnement régulier de tous les centres de traitement de la tuberculose en médicaments antituberculeux essentiels
- Système de monitoring pour la supervision et l'évaluation du programme national.

Le risque de TBMR augmente si :

- Prise irrégulière des antituberculeux soit par mauvaise observance du traitement ou en cas d'approvisionnement irrégulier, soit liée à des facteurs socio-économiques tels que la pauvreté ou l'éloignement du centre de traitement ;
- Mauvaise organisation des soins avec mauvais accueil des malades ambulants ;
- Co- infection tuberculose VIH ;
- Survenue d'effets secondaires indésirables ;
- Contamination par des bacilles résistants.

I.7. Présentation clinique de la tuberculose multirésistante

La pharmacorésistance sera suspectée dans une situation d'échec thérapeutique ou de rechute ou encore lorsque le malade a été exposé à un cas confirmé de tuberculose multirésistante. L'OMS a identifié les groupes à risque de développer une tuberculose multirésistante [27] :

- ✓ Echec de traitement
- ✓ Rechute et interruption de traitement avec un frottis positif au deuxième mois ou au troisième mois après la reprise du traitement
- ✓ Contact étroit de patients atteints de tuberculose multirésistante
- ✓ Personnes séropositives au VIH
- ✓ Personnes vivant dans un milieu à haute prévalence de tuberculose multirésistante
- ✓ Personnes ayant reçu des médicaments de mauvaise qualité ou de qualité inconnue

- ✓ Rupture de stock de médicaments
- ✓ Tuberculeux ayant une diarrhée chronique due à une malabsorption intestinale ou une accélération du transit.

Ces patients doivent fournir un échantillon pour la réalisation d'un test Gene-Xpert MTB/RIF.

I.8. Diagnostic de la tuberculose multirésistante

Le diagnostic des cas de TBMR repose sur trois éléments [28] :

✓ Les examens bactériologiques des expectations à la recherche de BAAR, le test Gene-Xpert MTB/RIF, la culture avec test de sensibilité de la souche bacillaire aux antituberculeux ;

✓ La culture avec le test Gene-Xpert MTB/Rif, les examens complémentaires (radiologiques, biologiques et parfois spécialisés) sont indispensables à la prise en charge efficace de la maladie

I.9. Traitement de la tuberculose multirésistante

I.9.1. Traitement curatif

Le schéma thérapeutique proposé actuellement repose sur l'association de cinq médicaments sélectionnés parmi les médicaments potentiellement efficaces (voir tableau 3).

Tableau 3 : médicaments efficaces sur la tuberculose multirésistante

Groupe I : Antituberculeux oraux de première ligne	Ethambutol(E) Pyrazinamide(Z) Rifabutine (Rb)
Groupe II : Antituberculeux injectables	Kanamycine(Km) Amikacine(Am) Capréomycine(Cm)
Groupe III : Fluoroquinolones	Ofloxacine(Ofx) Levofloxacine(Lfx) Moxifloxacine(Mfx)
Groupe IV: Antituberculeux oraux bactériostatiques de deuxième ligne	Ethionamide(Eto) Prothionamide(Pto) Cyclosérine(Cs) Térizidone(Trd) , PAS
Groupe V : Antituberculeux dont l'efficacité ou le rôle dans le traitement de la tuberculose multi-résistante n'est pas clair (l'OMS ne recommande pas leur utilisation systématique chez les patients atteints de TBMR)	Clofazimine(Cfz) Thioacétazone(Thz) Clarithromycine(Clr) Linézolide (Lzd) Amoxicilline/Clavulanate (Amox/Clv) Imipeneme/Cilastatine(Ipm/Clv)

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 de l'utilisation des antituberculeux dans le pays.

Cependant, le traitement doit répondre à certaines règles générales, en particulier

l'utilisation d'un agent injectable et d'une fluoroquinolone qui constituent la base du schéma thérapeutique [29, 30,31].

Les cinq principes de traitement de la TBMR sont :

- Hospitaliser le patient et en isolement
- Associer au moins quatre médicaments non prescrits et/ou prescrits durant une courte période (moins d'un mois)
- Prise de traitement sous supervision directe par un agent de sante (DOTS)
- Fractionner le traitement dans la journée si nécessaire
- Prévention et traitement des effets secondaires

Une étude récente menée au Bangladesh entre 1997 et 2007 a montré qu'un régime court de neuf mois (associant Ethambutol, Pyrazinamide, Gatifloxacine et Clofazimine, Isoniazide à forte dose, Prothionamide et Kanamycine pendant les quatre premiers mois) a permis d'obtenir la guérison chez 87,9% des patients atteints de TBMR [26].

Au Burundi, un régime inspiré de cette étude est en cours depuis 2014. Il associe **4Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-H-E/5Mfx-Cfz-Z-E.**

A partir du mois d'octobre 2019 la kanamycine a été remplacée par l'amikacine donc **4Am-Mfx-Pto-Cfz-Z-H-E/5Mfx-Cfz-Z-E.**

Auparavant, on utilisait un régime de 12 mois comprenant **4KmCfxGfxPtoHZE+8CfxGfxPtoZE**

Tableau 4 : Posologie des antituberculeux

Médicament	**Poids en kg**			
	<40	**40-54**	**55-70**	**>70**
Amikacine(Km)	0,5g	0,75g	1g	1g
Moxifloxacine(Mfx) (400mg)	½	1	1	1
Protionamide(Pto) (250mg)	2	2	3	4
Isoniazide(H) (300mg)	**1**	**1,5**	**2**	**2**
Clofazimine(Cfz) (100mg)	½	1	1	1
Ethambutol(E) (400mg)	1,5	2	3	3,5
Pyrazinamide(400mg)	2	3	4	5

I.9.2. Surveillance du traitement de la TBMR [31]

L'administration du traitement sous observation directe, 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.

Tableau 5 : Effets indésirables courants des antituberculeux de deuxième ligne

Noms des médicaments	**Effets indésirables**
Ethionamide, Prothionamide	Troubles gastro-intestinaux, hépatites, hypothyroïdie
Acide para-amino-salicylique	Troubles gastro-intestinaux, hépatites hypothyroïdie
Cyclosérine/Térizidone.	Troubles neurologiques et psychiatriques, céphalées, irritabilité, dépression, convulsions idées suicidaires.
Kanamycine, Amikacine Capréomycine.	Douleurs à l'endroit d'injection, hypokaliémie, hypomagnésemie, néphrotoxicité, ototoxicité, polynévrite péripherique.
Ofloxacine, Levofloxacine, Moxifloxacine.	Généralement bien tolérés, troubles intestinaux, douleurs articulaires

I.9.3. Prévention de la tuberculose multirésistante [32]

La tuberculose multirésistante se transmet de la même manière que la tuberculose pharmacosensible c'est à dire par voie aérienne.

La prévention comprend les volets suivants :

- les mesures de contrôle de la tuberculose en milieu de soins
- l'identification des cas contact de tuberculose multirésistante.

I.9.3.1. Mesures de contrôle de la tuberculose en milieu de soins

Le risque de transmission nosocomiale de la tuberculose est maximal dans les services de soins réservés aux adultes ou dans les services de prise en charge de la tuberculose où l'on trouve de nombreux cas de tuberculose pulmonaire. Les personnes infectées par le VIH sont particulièrement susceptibles de développer la maladie. Les mesures de contrôle de la tuberculose en milieu de soins sont d'ordre administratif, environnemental et individuel. Elles s'adressent aussi bien aux responsables administratifs des structures de soins qu'aux agents de santé qui y travaillent.

I.9.3.1.1. Mesures administratives

Les mesures administratives reposent sur un ensemble d'éléments incluant :

- Tri des malades à la consultation : les tousseurs doivent porter les masques et devront être consultés le plus rapidement que possible ;
- La séparation physique des patients présumés atteints de tuberculose pulmonaire sensible et tuberculose multirésistante en particulier des personnes à risque (personnes vivant avec le VIH ou autres immunodéprimés) à cause de leur vulnérabilité particulière ;
- L'obligation au malade contagieux en hospitalisation de porter le masque chirurgical au cours de ses sorties ou lorsqu'il reçoit des visiteurs ;
- La formation du personnel de soins sur la surveillance et la prise en charge de la tuberculose ;

- L'éducation, la sensibilisation et la formation des accompagnants et des malades sur les modes de transmission de la tuberculose et les moyens de prévention ;
- Evaluation par le programme national de lutte antituberculeuse des mesures de prévention.

I.9.3.1.2. Mesures environnementales

Les mesures environnementales visent à réduire la concentration des gouttelettes contagieuses dans l'air.

Ces mesures consistent à :

- assurer une bonne ventilation naturelle des locaux (l'unité de dispensation des médicaments, salles d'hospitalisation, chambres d'isolement, laboratoire, salles d'attente, de radiologie et de bronchoscopie, service des urgences) 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.9.3.1.3. Mesures de protection individuelle

Privilégier les mesures administratives et la ventilation naturelle des locaux. Les mesures de protection individuelle reposent sur :

- l'utilisation d'un masque chirurgical par le patient ;
- l'utilisation des masques respiratoires spéciaux (type FFP2, FFP3 ou N95) par le personnel de santé et les visiteurs lorsqu'ils sont en contact avec les malades

tuberculeux.

I.9.3.2. Identification précoce des cas contact TB-MR

Les contacts domiciliaires d'un malade TBMR ont un risque élevé de s'infecter et de développer une TBMR. Dès qu'un cas de TBMR 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 tuberculose 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.

CHAPITRE II. MATERIELS ET METHODES

II.1. Matériels

II. 1.1. Type d'étude et lieu d'étude

Il s'agit d'une étude prospective analytique type cas- témoins réalisée du premier Août 2019 au 15 Janvier 2020 auprès des patients admis pendant la période de Janvier 2019 à Décembre 2019 au Centre national de prise en charge de la tuberculose multirésistante au Burundi (ex- sanatorium de Kibumbu) pour les cas et ceux diagnostiqués et traités de tuberculose pharmacosensible au Centre antituberculeux de Bujumbura (CATB) pour les témoins pendant la période de notre étude.

II.1.2. Univers et population d'étude

L'univers de notre étude c'est tous les patients tuberculeux multirésistants et pharmacosensibles de l'année 2019. La population d'étude est composée de malades tuberculeux pulmonaires multirésistants admis au Centre national de prise en charge de la tuberculose multirésistante au Burundi (ex-sanatorium de Kibumbu) pendant la période de janvier à décembre 2019 et les patients tuberculeux pulmonaires pharmacosensibles diagnostiqués, traités et suivis au Centre antituberculeux de Bujumbura (CATB).

II.1.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

- **Pour les cas**

Cas : tout patient atteint de tuberculose pulmonaire multirésistante confirmée bactériologiquement.

• est inclu dans l'étude :

✓ Tout patient admis au centre national de prise en charge de la TBMR au Burundi dans la période de janvier à décembre 2019

✓ Tout patient âgé de 15 ans et plus

✓ Tout patient adhérant librement à notre étude après explication des objectifs poursuivis.

• est exclu de l'étude :

✓ Tout patient qui refuse d'adhérer à notre étude

- **Pour les témoins**

Témoin : tout patient atteint de tuberculose pulmonaire confirmé bactériologiquement et disposant du résultat du test gène-Xpert MTB/RIF excluant la résistance de Mycobacterium tuberculosis à la rifampicine.

Est inclu :

- tout patient diagnostiqué, traité et suivi au CATB dans la période de janvier à décembre 2019 ;
- il doit être de même sexe et même tranche d'âge que le cas ;
- tout patient acceptant de répondre au questionnaire.

II.1.4. Échantillonnage

Notre échantillon a été calculé à l'aide de la formule suivante

$n=z^2.P\ (1-P)/\ \alpha^2$

n étant la taille de l'échantillon, z le niveau de confiance selon la loi normale centrée réduite pour un niveau de confiance de 95% z= 1,96, P étant la proportion estimée de la population qui présente la caractéristique (**α** étant la marge d'erreur tolérée, **α** =5% pour z=1,96).

Au Burundi, il n'y a pas d'études sur la prévalence de la TBMR mais selon les estimations de l'OMS, le Burundi devrait s'attendre à une proportion 2,2% : le nombre de cas parmi les tuberculeux pulmonaires notifiés est à 11% de cas parmi les tuberculeux sous retraitement.

Prenons pour notre étude une proportion de 3% : n= 45 patients avec déperdition de 10% soit au total 50 patients.

Notre étude est composée d'au moins 50 cas. Pour le recrutement des témoins, une stratégie 1 cas pour 2 témoins a été adoptée.

II.2. Méthodes

II.2.1. Données à collecter

L'information a été collectée par l'enquêteur en consultant les registres des patients, les dossiers des malades et fiches de traitement des patients du centre national de prise en charge de la TBMR pour les cas et du CATB pour les témoins et en questionnant directement les malades. Les malades MDR sous traitement en

phase de continuation ont été rejoints par l'enquêteur à leurs CDT ou structures de santé où ils ont été référés après la phase intensive.

Les données ont été recueillies à travers une fiche standardisée de recueil des données (fiche d'enquête).

Les données à recueillir comportaient :

-Variable dépendante : Tuberculose multirésistante/Tuberculose pharmacosensible

- Variables indépendantes :

- **Caractéristiques démographiques et socioéconomiques :** âge (année), état matrimonial (marié/non marié), niveau d'instruction (analphabète/non analphabète), profession, milieu de résidence (urbain/rural) et nombre de personnes vivant sous le même toit (<ou= à 6/> à 6), nombre de chambres à coucher dans la maison, nombre de personnes par chambre.
- **Facteurs de risque associés à l'accessibilité aux soins :** distance pour arriver au centre de traitement, moyen de transport pour y arriver.
- **Caractéristiques cliniques :**

✓ Antécédents d'hospitalisation, d'incarcération, de tuberculose personnelle (après un échec d'un traitement initial, après un échec de cure de retraitement par les antituberculeux de première intention, rechute et être perdu de vue) et le nombre d'épisodes de retraitement, antécédent de tuberculose pulmonaire dans l'entourage familial ou professionnel, antécédent de toux chronique inexpliquée dans l'entourage familial ou professionnel, appréciation par le patient de l'accueil

par le personnel soignant et régularité du traitement de l'épisode antérieur

✓ Présence d'un sujet contact atteint de tuberculose multirésistante dans l'environnement familial ou professionnel.

✓ Poids en kg

✓ Habitudes à risques: tabagisme (<ou= à 20 Paquets-Années/> à 20 Paquets-Années), consommation d'alcool, cannabis et drogues injectables

✓ Comorbidités: statut VIH (positif/négatif), diabète (<ou= à 5ans/>5ans), type de diabète (DID/DNID), cancer, troubles psychologiques, insuffisance rénale nécessitant hémodialyse et autres comorbidités.

II.2.2. Traitement des données

La saisie des données a été faite à l'aide des logiciels informatiques MICROSOFT OFFICE WORLD 2010, MICROSOFT OFFICE Excel 2007. Les données collectées ont été analysées par des méthodes statistiques descriptives et analytiques en s'aidant du logiciel Epi-Info pour la confection de la base des données et le logiciel R pour le traitement des données.

Analyse descriptive : description des caractéristiques générales de la population d'étude pour les cas et les témoins ou les variables ont été exprimées en pourcentage.

Analyse bivariée : pour identifier les facteurs de risque de la tuberculose multirésistante le test Chi-carré est employé pour évaluer l'association entre les variables qualitatives et la variable dépendante.

Analyse multivariée : les variables dont le p de significativité est inférieur à 0,20

en analyse univariée, ont été introduites dans un modèle multivarié de régression logistique pas à pas descendant pour identifier les facteurs associés à l'apparition de la tuberculose multirésistante.

Le risque attribue aux variables significatives est exprimées en Odds ratio ajusté avec des intervalles de confiance à 95% et le p de significativité est fixé à 5%

II.2.3. Validation des instruments

Dans notre étude, l'instrument est une fiche d'enquête.

Elle a été conçue, élaborée et présentée à notre directeur et au codirecteur de thèse qui l'ont rectifiée et l'ont validée par la suite.

Un pré-test a été réalisé auprès d'un petit échantillon de malades tuberculeux du département de Médecine Interne du Centre Hospitalo-Universitaire de Kamenge (CHUK) dans le service de Pneumologie. Les participants au pré-test ont été choisis aléatoirement parmi les malades tuberculeux du service et étaient au nombre de cinq de sexe différents (3 hommes et 2 femmes).

Le but de ce pré- test est d'évaluer si les questions figurant sur la fiche d'enquête ont des réponses claires et précises afin d'améliorer la fiche d'enquête par la suite.

II.2.4. Considérations éthiques

Une autorisation de réalisation de cette étude a été formulée, présentée aux directeurs du Centre national de prise en charge de la TBMR et du CATB qui l'ont approuvée par la suite, un consentement éclairé verbal avec les patients a été créé.

L'anonymat et la confidentialité ont été respectés pour toutes les données personnelles recueillies et les noms et prénoms des cas et les témoins n'ont pas été saisis, la confidentialité des données a été assurée au moment de la collecte et de la saisie par l'attribution du numéro figurant sur leurs dossiers.

CHAPITRE III. RESULTATS

Au cours de la période de janvier à décembre 2019, le nombre de patients colligé est de 180 cas de tuberculose : 60 patients de tuberculose multirésistante (cas) et 120 patients de tuberculose pharmacosensible (témoins).

La moyenne d'âge est de 36,39±14,18 avec des extrêmes de 15 ans et 82 ans

Les personnes de sexe masculin représentent 68,33% (n=123) de la population d'étude avec un sex ratio (H/F) de 2,16

III.1. Analyse descriptive

Les variables décrivant les caractéristiques des cas et des témoins sont :

Tableau 6 : Caractéristiques sociodémographiques des patients

Caractéristiques	Modalités	N	Cas	Témoins
Sexe	Féminin	57	19(31, 67%)	38(31, 67%)
	Masculin	123	41(68, 33%)	82(68, 33%)
Age (années)	15-24 ans	41	12(20%)	29(24, 17%)
	25-34 ans	52	18(30%)	33(27, 50%)
	35-44 ans	40	14(23, 33%)	26(21, 67%)
	45-55 ans	26	9(15%)	18(15%)
	55 et plus	21	7(11, 67%)	14(11, 66%)
Niveau d' étude	Analphabète	34	5(8, 33%)	29(24, 17%)
	Primaire	89	34(56, 67%)	55(45, 83%)
	Secondaire	45	18(30%)	27(22, 5%)
	Université	12	3(5%)	9(7, 5%)
Statut matrimonial	Célibataire	63	17(26, 67%)	46(38, 33%)
	Mariée	96	37(63, 33%)	59(49, 17%)
	Veufs/ Divorcés	21	6(10, 00%)	15(12, 50%)
Nationalité	Burundaise	178	60(100%)	118(98, 33%)

Caractéristiques	Modalités	N	Cas	Témoins
Lieu de residence	Rural	39	21(35%)	19(15, 83%)
	Urbain	141	40(65%)	101(84, 17%)
Residence en collectivité	Non	167	51(85%)	116(96, 67%)
	Oui	13	9(15%)	4(3, 33%)
Profession	Avec	148	55(91, 67%)	93(77, 50%)
	Sans	32	5(8, 33%)	27(22, 50%)
Personnes vivant dans le même foyer	≤6	143	39(65, 00%)	105(87, 5%)
	>6	37	21(35, 00%)	15(12, 5%)
Nombre de chambres à coucher	Un+	32	10(16, 67%)	22(18, 33%)
	Deux	88	21(35%)	67(55, 83%)
	Trois	51	25(41, 67%)	26(21, 67%)
	Quatre	7	2(3, 33%)	5(4, 17%)
	Cinq	2	2(3, 33%)	0(0%)
Personnes par chamber	Un	10	7(11, 67%)	3(2, 5%)
	Deux	87	23(38, 33%)	64(53, 33%)
	Trois	67	24(40%)	43(35, 83%)
	Quatre	13	5(8, 33%)	8(6, 67%)
	Cinq	3	1(1, 67%)	2(1, 67%)

N: Effectif total des participants, P+: Proportion des multirésistants, p: p value du test du Chi2

Dans notre étude, la tranche d'âge de 15 ans à 44 est la plus représentée soit 73,33% pour les cas et 73,34% pour les témoins. Par ailleurs, nous constatons une prédominance masculine aussi bien pour les cas que pour les témoins soit 68,33% aussi bien pour les cas que pour les témoins.

Les mariés sont plus représentatifs aussi bien pour les cas que pour les témoins soit 63,33% des cas et 49,17% des témoins. La majorité de nos patients ont un niveau d'instruction primaire pour la majorité aussi bien pour les cas que pour les témoins soit 56,67% des cas et 45,83% des témoins.

La majorité de nos patients aussi bien les cas que les témoins résident en milieu urbain soit 65% des cas versus 84,17% des témoins et la majorité d'entre eux ont 6 personnes ou moins vivant sous le même toit.

La majorité de nos patients, aussi bien pour les cas que pour les témoins, ont un emploi soit 91,67% des cas versus 77,50% des témoins. Ce sont des professions en majorité libérales et à revenu modeste comme les cultivateurs, les chauffeurs, les petits commerçants, les mécaniciens, les maçons, les conducteurs de taxi-vélo, les convoyeurs, les cordonniers, les cuisiniers, les serveurs, les pêcheurs et les veilleurs de nuit.

Tableau 7: Facteurs d'accessibilité aux soins

Facteurs	Modalités	N	Cas	Témoins
Moyen de transport	Bus	61	26(43.33%)	35(29%)
	Moto	5	5(8.34%)	0
	Pieds	94	26(43.33%)	68(56.67%)
	Vélo	19	3(5%)	16(13.33%)
	Voiture	1	0	1(1.33%)
Distance Résidence-Hôpital	<10Km	112	42(70%)	70(58.33)
	>10Km	26	10(16.67%)	16(13.33%)
	Non estimée	42	8(13.33%)	34(28.34%)

N: Effectif total des participants, P+: Proportion des multirésistants, p: p value du test du Chi2

La majorité de nos patients vivent à moins de 10 Km du centre de prise en charge de la tuberculose soit 70% des cas versus 58,33% des témoins

Les moyens de déplacement utilisés pour arriver au centre de prise en charge de la tuberculose sont le bus dans 43,33%,pieds dans 43,33%,moto dans 8,34% et le vélo dans 5% pour les cas. Pour les temoins, le bus est utilisé dans 29%, les pieds dans 56, 67% le vélo dans 13, 33% et la voiture dans 1%.

Tableau 8 : Caractéristiques cliniques des patients

Variables	Modalités	N	Cas	Témoins
Atcd Incarcération	Non	172	55	117
	Oui	8	5	3
Antecedents de TB	Non	148	41(68, 33%)	107(89,17%,)
	Oui	32	19(31, 67%)	13(10, 83%)
Rechute	Non	161	53	108
	Oui	19	7(11, 67%)	12(10%)
Après avoir été perdu de vue	Non	178	59	119
	Oui	2	1(1, 67%)	1(0, 83%)
Après échec du ttt anti T de 1ere intention	Non	170	50	120
	Oui	10	10(16, 66%)	0
Après échec de 1ere ttt avec antiT de deuxième intention	Non	179	59	120
	Oui	1	1(1, 67%)	0
Régularité du ttt dans l'épisode antérieur	Non	12	11(57, 89%)	1(7, 69%)
	Oui	20	8(42, 11%)	12(92, 31%)
Accueil du personnel soignant	Mauvais	8	7(11, 67%)	1(0, 87%)
	Satisfaisant	172	53(88, 33%)	119(99, 17%)
TB pulmonaire dans l'entourage familial et professionnel	Non	115	41(68, 33%)	74(61, 67%)
	Oui	65	19(31, 67%)	46(38, 33%)
Sujet contact atteint de TBMR	Non	160	43(71, 67%)	117(97, 5%)
	Oui	20	17(28, 33%)	3(2, 5%)

N: Effectif total des participants, P+: Proportion des multirésistants, p: p value du test du Chi2

Pour les antécédents avant cet épisode tuberculeux, 21,67% des cas (n=13) ont des antécédents d'hospitalisation versus 20,83% des témoins (n= 25) qui ont des antécédents d'hospitalisation.

La notion d'incarcération est retrouvée chez 8,33% des cas (n=5) et 2,50% des témoins (n=3).

Environ 17,78% de notre population ont un antécédent de tuberculose : 31,67% (n=19) chez les cas et 10,83%(n=13) chez les témoins.

Quant aux circonstances de découverte, nous constatons que 68,33% des patients ayant une tuberculose multirésistante sont des nouveaux cas et que 16,66% ont développé la multirésistance après un échec au traitement antituberculeux et 11,67% des cas de rechutes, 1,67% ont développé la multirésistance après échec de traitement antituberculeux de deuxième intention et après avoir été perdu de vue. Pour les témoins, on retrouve les nouveaux cas dans 89,17% les rechutes dans 10% et un 0,83% après avoir été perdu de vue.

Si nous considérons la régularité de la prise du traitement antérieur, nous constatons que 58% des patients dans le groupe des cas et 8% dans le groupe des témoins, avouent avoir pris irrégulièrement le traitement antituberculeux antérieur.

La notion de sujet contact atteint de TBMR a été retrouvée chez 28% des cas et seulement chez 2,5% des témoins.

La notion de mauvais accueil du personnel soignant est retrouvée chez 12% des cas et chez 1% des témoins.

La notion de Tuberculose pulmonaire dans l'entourage professionnel ou familial a été retrouvée chez 32% des cas et chez 38% des témoins.

Tableau 9 : Habitudes à risque et comorbidités

Caractéristiques	Modalités	N	Cas	Témoins
Tabac	Non	143	38(63, 33%)	105(87, 5%)
	Oui	37	22(36, 67%)	15(12, 5%)
Alcool	Non	54	12(20%)	42(35%)
	Oui	126	48(60%)	78(65%)
Cannabisme	Non	171	57(95%)	114(95%)
	Oui	9	3(5%)	6(5%)
Drogues injectables	Non	179	59(98.33%)	120(100%)
	Oui	1	1(1.67%)	0(0%)
HIV	Non	149	50(83.33%)	99(82.5%)
	Oui	31	10(6.67%)	21(17.5%)
Diabète	Non	174	56(93.33%)	118(98.33%)
	Oui	6	4(6.67%)	2(1.67%)
Troubles digestifs	Non	179	59(98.33%)	120(100%)
	Oui	1	1(1.67%)	0(0%)

N: Effectif total des participants, P+: Proportion des multirésistants, p: p value du test du Chi2

Habitudes

Le tabagisme est retrouvé dans 37% des cas et des12, 5% des témoins.

La majorité des patients aussi bien dans le groupe des cas que des témoins fumait 20 paquets-année ou moins soit 86, 36% des cas versus 86,67% des témoins.

Les consommateurs d'alcool sont retrouvés dans 80% des cas et dans 65% des témoins et il est consommé régulièrement par 27% des patients du groupe des cas et par 18% des patients du groupe des témoins.

Nous constatons que le cannabis est peu utilisé soit 5% aussi bien pour les cas que pour les témoins. Nous constatons que les drogues injectables sont heureusement peu consommées soit dans 1,67% des cas.

Comorbidités

Nous avons recherché les comorbidités ayant pu favoriser la réactivation de la tuberculose. La séropositivité est retrouvée chez 17% des cas et17, 5% des témoins. Le diabète est retrouvé chez 7% des cas et 2% des témoins. Les troubles digestifs ayant pu favoriser une malabsorption des antituberculeux sont retrouvés dans un seul cas soit 1,67%.

III.2. Analyse bivariée

Tableau 10: Association entre la TBMR et les différents facteurs de risque de nos patients

Variables	Modalités	ORadj	IC à 95%	P
Sexe	Féminin	Référence		
	Masculin	1.00	[0.51 -1.93]	0.999
	25-34 ans	0.72	[0.29 -1.72]	0.910
	35-44 ans	0.77	[0.30 -1.96]	
	45-54 ans	0.93	[0.32 -2.79]	
	55 et plus	0.83	[0.27 -2.64]	
Niveau d'étude	Sans	Référence		
	Primaire	0.28	[0.09 -0.74]	0.057
	Secondaire	0.26	[0.08 -0.75]	
	Université	0.52	[0.10- 2.91]	
Statut matrimonial	Mariée	Référence		
	Célibataire	1.70	[0.86- 3.44]	0.282
	Veuf (ve)/Divorce(e)	1.57	[0.58-4.72]	
Résidence	Rural	Référence		
	Urbain	2.66	[1.29-5.54]	0.008
Résidence collective	Non	Référence		
	Oui	0.20	[1.05-3.63]	0.009
Profession	Avec	Référence		
	Sans	3.19	[1.25 -9.85]	0.024

Variables	Modalités	ORadj	IC à 95%	P
	>6	0.25	[4.11- 7.52]	<0,001
Chambre/coucher	>2	Référence		
	≤2	2.69	[1.40-5.18]	0.003
Personnes par chamber	≤3	Référence		
	>3	0.82	[0.29-2.51]	0.711
Moyen de déplacement	Avec	Référence		
	Sans	1.71	[0.92-3.22]	0.093
Distance Résidence-Hôpital	<10Km	Référence		
	>10Km	0.96	[0.40-2.37]	0.927
	Non estime	2.55	[1.12- 6.39]	0.33
Atcd Incarcération	Non	Référence		
	Oui	0.28	[0.06 -1.19]	0.091
ATCD d'hospitalisation	Non	Référence		
	Oui	0.95	[0.45- 2.07]	0.897
Atcd de TB	Non	Référence		
	Oui	0.26	[2.12 -3.57]	**<0.001**
Rechute	Non	Référence		
	Oui	15.3	[1.32-2.37]	0.032
Perdue vue	Non	Référence		
	Oui	0.50	[0.02-1.27]	0.622
Accueil	Satisfaisant	Référence		
	Mauvais	0.064	[0.01-0.37]	0.011
Régularité aux anti-TB	Oui	Référence		
	Non	1.38	[0.51-3.56]	0.504
TB dans l'entourage	Non	Référence		
	Oui	1,34	[0.70 -2.62]	0.381
Sujet contact atteint	Non	Référence		
De TBMR	Oui	0.06	[1.01-3.20]	0,001
Tabac	Non	Référence		
	Oui	0.25	[2.11-4.52]	<0.001
Alcool	Non	Référence		
	Oui	0.46	[0.22 - 0.95]	0.041
Cannabisme	Non	Référence		
	Oui	1.01	[0.25- 4.87]	0.999
HIV	Non	Référence		
	Oui	1.06	[0.47-2.51]	0.889
Diabète	Non	Référence		
	Oui	0.24	[0.03 -1.25]	0.103

N: Effectif, OR: Odds ratio, IC: intervalle de Confiance, p: p value du test de Wald

L'analyse bivariée montre que la TBMB est significativement associée avec le milieu de résidence(p=0,008),la résidence en collectivité(p=0,009),la profession(p=0,024) le nombre de chambres à coucher par maison(p=0,003),personnes par foyer(p<0,001), antécedants de TB (p<0,001), sujet contact atteint de TBMR(p<0,001) et le tabac(p<0,001).

Par contre, on ne trouve d'association entre la TBMR et les facteurs sociodémographiques tels que l'âge, le sexe, le statut matrimonial, le niveau d'étude.

III.3. Analyse multivariée

Tableau11: Association entre la TBMR et les différents facteurs etudiés en modèle optimal

Variables	Modalités	N	OR_{adj}	IC a 95%	P
Lieu de residence	Urbain	141	Référence		
	Rural	39	1,31	[1.12-1.80]	0.020
Personne /foyer	≤6	143	Référence		
	>6	37	4,15	[3,06-5,39]	<0,001
Sujet contact TMBR	Non	160	Référence		
	Oui	20	6,03	[4,01-8,12]	<0,001
Atcd de TB	Non	148	Référence		
	Oui	32	2,16	[1,06-3,42]	<0,001
Tabac	Non	143	Référence		
	Oui	37	3,17	[2,06-5,45]	<0,001
Diabète	Non	174	Référence		
	Non	6	0,09	[0,01-0,79]	0,030
Moyen de transport	Avec	86	Référence		
	Sans	94	2.19	[0.87-5.74]	0.099

N: Effectif, OR: Odds ratio, IC: intervalle de Confiance, p: p value du test de Wald

L'analyse multivariée par regression logistique,pas à pas descendant a permis d'analyser l'association entre la survenue de la tuberculose multirésistante et les différentes variables dont le p<0,20 en analyse bivariée. Le modele final retenu en regression logistique a révelé que la TBMB est significativement associée avec le milieu de résidence (p=0,020 OR ajusté=1, 31),personnes par foyer(p<0,001 et OR ajusté=4,15),sujet contact atteint de TBMR(p<0,001 et OR ajusté=6,003),antécedants de tuberculose(p<0,001 et OR ajusté=2,16) et le tabac(p<0,001 et OR ajusté=3,17)

CHAPITRE IV. DISCUSSION

IV.1. Caractéristiques sociodémographiques

IV.1.1. Age

La population de notre étude est de 180 patients soit 60 cas et 120 témoins. La majorité est jeune : 73, 33% et 73, 34% respectivement pour les cas et les témoins ont un âge compris entre 15ans et 44ans.La moyenne d'âge est 36 ,167±14 ,57 avec des extrêmes de 15 ans et 79 ans pour les cas et 36,29±14,02 avec des extrêmes de 15 ans et 82 ans pour les témoins.

Nos résultats sont semblables à ceux des autres auteurs :

Selon les données de l'OMS, les jeunes sont les plus touchés par la tuberculose pulmonaire aussi bien la TBMR que la TB pharmacosensible [33]

A Mumbai en Inde, dans une étude sur les facteurs de risque associés à la TBMR en 2011, on a trouvé que 69% des patients appartenaient à la tranche d'âge de 15 à 35 ans avec un âge médian de 26ans [34].

A Abidjan, Ouédraogo et col. dans une étude sur la résistance simultanée à l'INH et à la rifampicine chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire [35] ont trouvé que la moyenne d'âge la plus touchée par la tuberculose varie entre 17ans et 41ans.

A Lomé au Togo, I .M Touré et col. dans une étude sur la résistance initiale aux antibiotiques antituberculeux dans le service de Pneumo-phtisiologie ont trouvé

que la moyenne d'âge la plus touchée par la maladie tuberculeuse était de 36,8ans [36]. A Casablanca au Royaume du Maroc, dans une étude sur les facteurs de risque de la TBMR, R.Soad a trouvé que la tranche d'âge la plus touchée était de 15 à 35ans [37].

Au Burundi, MURHULA B Aimé a trouvé que la tranche d'âge la plus touchée est de 21 à 50ans avec un âge moyen de 34ans [10].

Toujours au Burundi, Ndayegamiye, dans une étude sur la TB à bacilles multirésistants a trouvé que la moyenne d'âge la plus touchée par la TBMR est de 32,6 ans [17].

Dans notre étude, l'âge n'a pas été identifié comme facteur de risque de la TBMR (p=0,910). Ce résultat est identique à celui trouvé par R. Soad au Maroc [37] et à celui d'une étude congolaise menée par A. Misombo Kalabela [39], mais il est différent de celui d'une étude chinoise qui montrait que la tranche d'âge de 35 à 54ans était significativement associée à l'apparition de la TBMR [40].

La prédominance de sujets jeunes pourrait être expliquée par l'atteinte fréquente des jeunes par la tuberculose, mais aussi l'inobservance souvent retrouvée dans cette tranche d'âge étant donné qu'ils sont très préoccupés (travail, étude, ...) et plus exposés aux autres facteurs de résistance (alcool, tabac, …) [41].

IV. 1.2. Sexe

Dans notre étude, on note une prédominance masculine avec un sex-ratio de 2,16 en faveur des hommes.

Cette prédominance masculine a été démontrée dans plusieurs études : M. Ahsan

[42] dans son étude sur les facteurs de risque de la TBMR au Pakistan, A. Ouardi [43] dans son étude sur les aspects cliniques et épidémiologiques la TBMR dans l'Oranie, S. Lazazna dans son étude sur la TB à bacilles multirésistants à Alger [44], R. Soad à Casablanca [37] ont trouvé une prédominance masculine.

Au Burundi, Ciza F. [45] a trouvé une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1, 3, Kamamfu et col. [46] ont trouvé une fréquence de 59,2 % pour les hommes contre 40,8% pour les femmes, Murhula B Aimé [10] a trouvé une fréquence de 62,1% des hommes avec un sex-ratio de 1,6 en faveur des hommes

La prédominance masculine observée chez les tuberculeux présentant une résistance aux antituberculeux est expliquée par la prédominance de la tuberculose chez les individus de sexe masculin.

Cette atteinte plus fréquente du sexe masculin pourrait s'expliquer par la fréquence accrue chez l'homme des facteurs de risque comme l'alcoolisme chronique et le tabagisme [37].

Différentes études comme la nôtre ont conclu que le sexe n'est pas facteur associé à la TBMR et ce d'autant plus que d'autres études notamment géorgiennes ont démontré que le sexe féminin est un facteur de risque de la TBMR [47, 48].

IV.1. 3. Lieu de résidence, profession, état matrimonial, niveau d'instruction

IV.1.3.1. Lieu de résidence

La tuberculose est considérée comme maladie de précarité : la promiscuité, le niveau socioéconomique bas et le manque d'hygiène sont le terrain idéal pour la propagation de la maladie. De même, la TBMR doit être évoquée chez tout patient en situation de précarité.

Dans notre étude, la majorité de nos patients provient du milieu urbain (65% pour les cas et 84 ,17% pour témoins). Ces patients habitent majoritairement les quartiers populaires de la ville de Bujumbura où ils vivent en promiscuité à une moyenne de 5,4±1 ,5 par maison de 2 chambres à coucher dans la majorité des cas (Tableau 9). Plusieurs travaux effectués au Burundi rapportent des résultats similaires. Kamamfu G. [46], Ciza F. [45], Murhula B. [10] trouvent dans leurs séries une prédominance des patients habitant Bujumbura Mairie.

Dans notre étude, le milieu de résidence a été identifié comme facteur de risque de la TBMR (p =0,020 avec un OR=1,31 et IC= [1,12-1,80]) avec un risque multiplié par 4 chez les personnes vivant dans le même foyer à plus de six et un risque multiplié par 2,69 pour les gens vivant dans une maison de moins de 2 chambres à coucher. Ces résultats sont similaires à ceux d'autres auteurs qui rapportent que les sujets habitant en milieu urbain seraient plus exposés à la TB que ceux habitant le milieu rural [48]. Ceci est expliqué par une forte densité de la population en milieu urbain et par conséquent un risque accru de contagiosité.

IV.1.3.2. Profession

Dans notre étude la majorité des patients ont une activité professionnelle (Tableau 6). Ce sont des professions en majorité libérales comme les cultivateurs, les chauffeurs, les petits commerçants, les mécaniciens, les maçons, les conducteurs de taxi-vélo, les convoyeurs, les cordonniers, les cuisiniers, les serveurs, les pêcheurs et les veilleurs de nuit.

On trouve également des fonctionnaires, des élèves, des étudiants.

Dans le groupe des sans professions, nous avons inclu les chômeurs, les femmes de ménage et les pensionnés. Il s'agit d'un groupe hétéroclite ayant en commun dans notre pays la précarité.

Nos résultats sont similaires à ceux trouvés par Murhula B. [10].

Dans notre série, la profession n'a pas été identifiée comme facteur de risque de la TBMR. Nos résultats sont similaires à ceux trouvés par R. Soad [37] à Casablanca qui n'a pas trouvé un lien statistiquement significatif entre la profession et l'apparition de la TBMR.

Une étude sur une grande population s'avère utile pour éclaircir ce facteur.

Nos résultats dans notre série s`expliquent par les types de professions de nos patients : ce sont des professions sans assurance qui obligent le concerné à y vaquer quotidiennement. Ce sont en plus des professions fatiguant et exposant à d'autres facteurs de risque tels que l'alcool, le tabac.

IV.1.3.3. Statut matrimonial

Dans notre série, la majorité des patients sont mariés (Tableau 6). Le statut matrimonial dans notre étude n'a pas été identifiée comme facteur de risque associe à la TBMR (p=0,282).

R. Soad [37] à Casablanca au Maroc a trouvé une prédominance de célibataires avec 41,1% et 37,5% des mariés respectivement pour les cas et les témoins et n'a pas trouvé non plus un lien statistiquement significatif si on considère l'état matrimonial et la TBMR.

Cette prédominance de mariés dans notre série pourrait s'expliquer par des mariages en bas âge souvent observés dans notre société.

IV.1.3.4. Niveau d'instruction

Dans notre série, la majorité des patients ont un niveau d'instruction (Tableau 6). Cependant, ils sont de bas niveau d'instruction puisque la majorité d'eux a un niveau primaire (Tableau 6).

Ces résultats concordent avec ceux d'autres auteurs burundais qui ont trouvé un niveau d'instruction bas parmi les malades tuberculeux : c'est le cas de Ciza F. [45] qui a trouvé que la majorité de sa série avait un niveau d'instruction bas : niveau primaire pour la plupart, Murhula B. [10] dans sa série a trouvé que deux-tiers des patients étaient constitués de ceux qui ont fréquenté l'école primaire et des analphabètes.

Ceci s'explique par des connaissances insuffisantes de nos patients sur la maladie tuberculeuse et par conséquent le retard de consultation et par corollaire le risque de contamination accrue des personnes à bas niveau intellectuel. Il s'avère indispensable d'élaborer des messages de communication pour la santé diffusés par voie orale, sans oublier les brochures écrites ayant le même objectif : informer le public sur les facteurs de risque, les symptômes, le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Dans notre série, le niveau d'instruction n'a pas été identifié comme facteur de risque de la TBMR.

Nos résultats diffèrent de ceux trouvés par d'autres auteurs qui évoquent que le niveau intellectuel bas est significativement associé à la TBMR [49, 50,51].

IV.2. Facteurs d'accessibilité aux soins

La distance entre le domicile du patient et le centre de prise en charge de la tuberculose (Tableau 7) ainsi que le moyen de transport pour y arriver (Tableau7) ont un rôle prépondérant dans l'observance au traitement antituberculeux.

Dans notre série, nous avons trouvé que la distance entre le domicile du patient et le centre de prise en charge de la TB n'a pas un lien statistiquement significatif avec l'apparition de la TBMR. Cependant cette variable n'est pas connue pour tous les patients de notre série et reste par conséquent approximative.

Nos résultats sont similaires à ceux de R. Soad au Maroc qui ne trouve pas d'association entre la distance du domicile du patient et le centre de prise en

charge de la TB [37] et diffèrent par contre à ceux d'autres auteurs qui disent que le manque d'infrastructures sanitaires suffisantes et équipées contribue à l'apparition de la multirésistance [52].

Dans notre étude, la majorité de nos patients aussi bien pour les cas que les témoins allaient à pieds ou empruntaient un moyen de transport en commun pour arriver au Centre de prise en charge de la TB, d'autres y allaient à vélo.

Il est toujours problématique pour un malade asthénique de se déplacer à vélo ou d'emprunter un transport en commun.

En plus ce transport est souvent rémunéré, mais dans notre travail la majorité des patients atteints de TB n'a pas d'emploi ou a un emploi à rémunération modeste.

Il est clair que la prise en charge adéquate des patients ayant une TBMR doit associer au traitement spécifique une subvention pour le transport afin de faciliter l'accès au centre de traitement.

Plus la distance entre le domicile du patient et le centre de prise en charge de la TB est grande, plus les coûts de transport sont élevés et les patients se découragent : d'où l'inobservance voire l'abandon du traitement et par conséquent l'apparition d'une multirésistance.

Dans notre série le moyen de transport n'a pas été associé à l'apparition de la tuberculose multirésistante.

IV.3. Caractéristiques cliniques, habitudes à risque et comorbidités

Les antécédents du patient (antécédents d'hospitalisations, antécédents personnels et/ ou familiaux de TB), mode de vie (incarcération, malnutrition), les habitudes du patient tels que la prise de tabac, d'alcool, la toxicomanie, les comorbidités du patient sont impliquées dans l'apparition de la TBMR.

IV.3.1. Antécédents d'hospitalisation

Les antécédents d'hospitalisations ont été retrouvés chez 22% et 21% respectivement pour les cas et les témoins (Tableau 8).

Les motifs de consultations sont variés : pour les uns c'est suite à une décompensation de leurs comorbidités ou un accès palustre ; pour les autres le diagnostic de sortie n'a pas été signalé.

Les antécédents d'hospitalisation ne sont pas identifiés dans notre série comme facteur de risque de la TBMR (p=0,897).

Nos résultats sont semblables à ceux trouvés dans la série de R. Soad [37] au Maroc (p=0 ,11). Pour d'autres auteurs la notion d'antécédents d'hospitalisation n'a pas été signalée [10, 38,45].

IV.3.2. Antécédents d'incarcération

Dans notre série les antécédents d'incarcération ont été retrouvés dans 8,33% des cas et dans 2,50% des témoins (Tableau 9) et ne sont pas identifiés comme facteur de risque de la TBMR (Tableau 10).

D'autres auteurs ont trouvé des résultats similaires : c'est le cas notamment d'une étude sur les facteurs de risque de la TBMR au Brésil [52], mais aussi de R. Soad [37] au Maroc qui dans sa série sur les facteurs de risque de la TBMR dans la région de Casablanca a eu la même conclusion.

Dans une étude faite au Kazakhstan [53], la notion d'emprisonnement a été associée au développement de la multirésistance suite à des ruptures de stock d'antituberculeux en milieu carcéral.

Dans une étude faite en Afrique du Sud sur les facteurs de risque de la TBMR, on a identifié l'emprisonnement en cours de traitement de la TB comme facteur de risque de la TBMR [54].

D'autres auteurs rapportent des résultats différents des nôtres [39,55].

La notion d'emprisonnement n'est pas directement liée à l'apparition de la TBMR mais entraîne une inobservance du traitement et cela conduit à la multirésistance.

IV.3.3. Antécédents personnels de Tuberculose pulmonaire

L'histoire de traitement antérieur de TB est décrite dans la littérature comme un facteur de risque de l'apparition de la TBMR. Dans notre étude, l'antécédent de traitement de TB a été retrouvé dans 31,67% des cas (éche c de traitement de première intention dans 16,66%, rechute dans11, 67%, 1,67% pour l'échec de retraitement et 1, 67% pour perdu de vue) et 10 ,83% des témoins (rechute dans 10% et 0 ,83% pour perdu de vue).

Dans une étude faite à Hong Kong [56] sur les facteurs de risque de TBMR a montré que 61,54% des cas avaient une histoire antérieure de traitement de la TB et 59 ,62% chez les témoins.

R. Soad au Maroc a trouvé des antécédents de traitement de TB dans 59,4% des cas (soit 11,5% d'échec de traitement de première intention, rechute dans 0,6% et échec de retraitement avec un antituberculeux de première intention) et dans 24 ,9% des témoins (21,6% pour échec de traitement de première intention, 2,4% pour échec de retraitement et rechute dans 0,9%) [37].

Au Burundi, Ciza F. [45] dans sa série a trouvé que 59,11% de ses patients avaient une histoire de traitement antérieur pour une de TB, Murhula B. [38] a trouvé que 62 ,1% des patients de sa série ayant TBMR avaient une histoire de traitement antérieur de TB avec 48,3% des cas de rechutes.

Dans notre étude, l'antécédent de TB a été identifié comme facteur de risque statistiquement associé à l'apparition de la TBMR ($p<0$,001 avec OR=2 ,16 et IC= [1,06-3,42]).

D'autres études ont trouvé des résultats similaires : c'est le cas des études faites au Brésil sur les facteurs de risque de la TBMR [51], à l'université de Padjadjaran[57] sur le rôle des facteurs de risque de l'incidence de la TBMR mais aussi de l' étude faite à Casablanca au Maroc par R.Soad[37].

L.Baough et col. [58] ont trouvé dans une étude sur les cas de TBMR observés dans un service de Pneumophtisiologie d'Alger qu'environ 77% des cas avaient déjà bénéficié d'au moins deux cures de chimiothérapie antituberculeuse.

Donc après la guérison, un patient ayant pris des antituberculeux présente un risque de réactivation des bacilles de Koch endogènes [4].

A.M.Kalabela et G.Tsague ont rapporté que la notion de prise d'antituberculeux dans les antécédents multiplie par 5 le risque d'avoir une TBMR [39].

De même G.Mulisa et A. Rabah ont rapporté que la prise d'un traitement antituberculeux antérieur était significativement associée à l'apparition de la TBMR. Par contre une étude chinoise a révélé que la prise d'antituberculeux n'était pas significativement associée à la TBMR [59,60].

Dans notre série, les cas de rechute avaient 15,3 fois plus de risque de développer une TBMR(Tableau10).

Ce résultat est concordant avec celui de R. Soad [37] au Maroc et I.Elkard [61].

IV.3.4. Durée prolongée du traitement antituberculeux

Globalement, on observe une augmentation approximativement linéaire du risque de développer une tuberculose multirésistante parallèlement à l'augmentation de la durée totale du traitement antituberculeux antérieur [62].

L'évolution de la TBMR traitée est moins favorable que celle de la TB à germes sensibles et dépend en grande partie de la durée totale du traitement et de la qualité du suivi et de la prise en charge.

Chan et al. [63] en 2004, ont rapporté les résultats du traitement de 205 patients atteints de TBMR pris en charge dans un grand centre nord-américain : le taux de guérison était de 75% avec une durée totale de traitement de 20 mois en moyenne.

Dans une méta-analyse menée par Orenstein et al. [64] en 2009 incluant 34

publications totalisant 8500 patients, le taux de succès des antituberculeux variait de 54-64% et était plus important lorsque le traitement a été suivi pendant 18 mois au moins et sous supervision.

Ces taux restent cependant largement inférieurs aux taux de succès habituellement observés dans le traitement de la tuberculose à germes sensibles (85%).

Afin d'améliorer la compliance des malades et le taux de guérison et diminuer par conséquent le coût de la prise en charge de la TBMR, la tendance actuelle va vers le raccourcissement de la durée de traitement [65,66]

Une étude récente menée au Bangladesh entre 1997 et 2007 a montré qu'un régime court de 9 mois a permis d'obtenir la guérison chez 87,9% des patients de TBMR [66].

Cela peut être expliqué par le fait que les patients peuvent être porteurs de mycobactéries résistantes d'emblée lors d'une première manifestation de TB ou héberger des mycobactéries qui étaient initialement sensibles et qui sont devenues résistantes en cours de traitement.

IV.3.5. Irrégularité du traitement antituberculeux antérieur

L'irrégularité du traitement antituberculeux antérieur est décrite comme facteur de risque de la TBMR [67,68]

Dans notre étude, une irrégularité dans la prise du traitement antituberculeux est signalée dans 57 ,89% des cas ayant des antécédents de TB et dans 7,69% des témoins qui ont des antécédents de TB.

Nos résultats sont proches de ceux trouvés dans une étude sur le rôle des facteurs de risque de l'incidence de TBMR à l'université de Padjadjaran [57] qui trouve 54% de TBMR parmi les cas et 22% parmi les témoins.

Ciza F. [45] au Burundi dans sa série sur la résistance aux antibiotiques antituberculeux a trouvé une irrégularité de la prise des antituberculeux dans l'épisode antérieur dans 50% des cas. Dans notre étude, l'irrégularité de la prise du traitement lors de l'épisode antérieur n'a pas été identifiée comme facteur de risque de la TBMR (p=0 ,504).

Nos résultats diffèrent de ceux d'autres auteurs :

Barroso et col. [52] dans leur étude montre que les patients tuberculeux prenant irrégulièrement le traitement ont 7 fois plus de risque de développer une TBMR que celles le prenant régulièrement selon les instructions du prescripteur.

Une autre étude faite sur l'analyse des facteurs de risque de la TBMR par Sarwani D et col. [69] montre que la prise irrégulière du traitement antituberculeux antérieur est un facteur de risque de la TBMR. Selon cette étude, les raisons de prise irrégulière du traitement antituberculeux seraient les suivantes :

- les patients sont occupés par leurs activités quotidiennes et oublient la prise des médicaments
- les patients se sentent guéris et interrompent les antituberculeux
- la pauvreté au cours du traitement antituberculeux

Dans tous les cas l'information sanitaire régulière au cours du traitement antituberculeux est d'importance capitale : le patient doit savoir que la guérison de la tuberculose suppose une prise régulière et prolongée du traitement antituberculeux.

En outre, le PNLT devrait initier un programme de soutien aux plus démunis pour garantir la prise régulière du traitement antituberculeux par ces derniers.

IV.3.6. Présence d'un sujet contact atteint de TBMR

Les contacts des patients à TBMR sont une catégorie à haut risque.

On considère comme contacts les personnes vivant dans le même foyer ou passant plusieurs heures par jour dans un même espace de vie fermé [70].

Dans notre étude, la notion de contact atteint de TBMR est présente dans 28 ,33% des cas et dans 2,50% des témoins (Tableau8)

Nos résultats sont proches de ceux de R. Soad [37] qui a trouvé 27,4% 4,8%respectivementt chez les cas et les témoins.

Murhula B. [38] dans série a trouvé que 37 ,9% des cas avaient un sujet contact atteint de TBMR. Dans notre étude, la présence d'un sujet contact atteint de TBMR a un lien statistiquement significatif avec l'apparition de la TBMR ($p<0,001$ OR=6,03 avec IC= [4,01-8,12]).

Plusieurs auteurs ont montré une relation entre la présence d'un sujet contact atteint de TBMR et la multirésistance [36,42, 70].

Une étude prospective réalisée en Tunisie a rapporté une infection par la même souche dans 75% des cas [71].

Quoi qu'il en soit un dépistage actif précoce des sujets contact va permettre de réduire la période de contagiosité et préserver le malade et la collectivité.

IV.3.7. Mauvais accueil par le personnel soignant

Dans notre étude, 11,67% des cas ont signalé un mauvais accueil du personnel soignant dans l'épisode antérieur de TB et 0 ,83% chez les témoins (Tableau8) et n'a pas été significativement associé à l'apparition de la TBMR (p =0 ,011 et OR=0,064 avec IC= [0,01-0,37]).

Nos résultats similaires avec ceux des autres auteurs : une étude sur le rôle des facteurs de risque dans l'incidence de la TBMR à l'université de Padjadjaran [57] le mauvais accueil du personnel soignant n'a pas été associé à l'apparition de la TBMR.

Nofizar et col. [72] n'ont pas trouvé non plus de lien significatif entre le mauvais accueil par le personnel soignant et le développement d'une TBMR.

Quoi qu'il en soit le personnel soignant devrait chercher à établir de bonnes relations avec les patients

Le mauvais accueil du personnel soignant comprend une communication insuffisante, une information et une éducation insuffisantes des patients à propos de leur maladie, de comment prendre le traitement, des effets secondaires des médicaments. Les patients sous traitement antituberculeux doivent être informés des risques encourus en cas d'interruption du traitement et ce pour eux ou pour leur entourage.

IV.3.8. Tabagisme, l'alcoolisme, la toxicomanie

Certaines habitudes telles que le tabagisme, l'alcoolisme, la toxicomanie, le cannabisme exposent à l'apparition de la TBMR.

Dans notre étude, le tabagisme est retrouvé dans 36,67% des cas et dans 12,50% des témoins et a été associé à l'apparition de la TBMR (P<0,001 OR=3,17 avec IC= [2,06-5,45]).

Nos résultats sont similaires à ceux trouvés par d'autres auteurs :

Barroso [52] dans sa série rapporte que le tabagisme augmente trois fois le risque de survenue de la TBMR.

Davies et col. [73] dans leur revue ont montré que le risque de faire une TB est multiplié par 2 voire 4 en cas de consommation quotidienne de plus de 20 cigarettes par jour.

De surcroit le tabagisme influe sur le taux des rechutes de TB. Dans la série de Millet et al.75, 9% rechutes de TB étaient tabagiques.

Par contre d'autres auteurs ont trouvé des résultats différents des nôtres : c'est le cas de R. Soad dans son étude sur les facteurs de risque de la TBMR dans la région de Casablanca au royaume de Maroc [37] et Mejri [59].

Le tabagisme aurait un effet indirect sur l'apparition de la tuberculose multirésistante.

La prise d'alcool a été retrouvée dans la majorité de nos patients soit 80% des cas et 65% des témoins et n'a pas été associée à l'apparition de la TBMR.

R. Soad [37] au Maroc n'a pas lui aussi identifié l'alcool comme facteur de risque de la TBMR ce qui concorde avec nos résultats.

Par contre, d'autres auteurs ont trouvé des résultats différents des nôtres [74,75, 76].

De même S. Garcia en Espagne, dans sa série, a démontré que l'abus de l'alcool représentait un facteur de risque majeur [77].

T.B. Rothe et Karrer [61] dans une étude effectuée en 1996 ont trouvé une différence de conversion des BK entre les patients abusant l'alcool et ceux n'en prenant pas.

Nos résultats pourraient être expliqués par la taille de notre échantillon et la durée de notre étude. Delà une étude sur une grande population et sur une longue période s'avère nécessaire.

Quant aux drogues injectables et le cannabisme, dans notre étude, nous n'avons pas de lien statistiquement significatif avec l'apparition de la TBMR. Plusieurs auteurs ont investigué sur ces problèmes mais peu ont trouvé un lien significatif avec l'apparition de la TBMR [75,78], une étude sur les facteurs de risque sur la TBMR faite au Brésil n'as pas trouvé un lien statistiquement significatif avec l'apparition de la TBMR [52].

IV.3.9. Les comorbidités des patients

Les comorbidités retrouvées chez nos patients sont **:** VIH, Diabète, troubles digestifs.

IV.3.9.1. VIH

L'infection par VIH a été depuis longtemps associée à l'apparition de la TBMR [79].

Dans notre série, la séropositivité est retrouvée chez 17% des cas et 17,5% des témoins (Tableau 9).

Dans notre étude, nous ne trouvons pas de lien statistiquement significatif entre le VIH et l'apparition de la TBMR.

Nos résultats concordent avec ceux d'autres auteurs : R. Soad [37], A.M Kalabela [39], G. Mulisa [7], E.C Borrosso et al. [52], W.S. Law [56], L. Qianqian [80], Wilkinson D et al. [81], Boudville IC et al. [82]

Une étude sur une grande population et sur une longue période serait d'importance capitale pour éclaircir sur ce facteur potentiellement associé à l'apparition de la TBMR.

IV.3.9.2. Diabète

Dans notre série, le diabète est retrouvé chez 7% des cas et 2% des témoins(Tableau9).

Le diabète dans notre étude n'a pas un lien statistiquement significatif avec l'apparition de la TBMR.

Nos résultats concordent avec ceux d'autres auteurs : R. Soad [37] au Maroc dans son étude sur les facteurs de risque de la TBMR dans la région de Casablanca n'a pas trouvé un lien statistiquement entre le diabète et l'apparition de la TBMR.

E.C Borrosso et al. [52] dans leur étude sur les facteurs de risque de la TBMR au Brésil n'ont pas non plus trouvé un lien statistiquement significatif entre le diabète et l'apparition de la TBMR.

A.M Kalabela [39], G. Mulisa [7] et L. Qianqian [80] dans leurs études n'ont pas non plus trouvé un lien statistiquement significatif entre le diabète et le développement de la TBMR.

IV.3.9.3. Troubles digestifs

Les troubles digestifs comme les vomissements, la diarrhée, la malabsorption favorisent certainement l'apparition d'une TBMR.

Il en est de même des effets indésirables des antituberculeux conduisant à l'arrêt et reprise des médicaments.

Les troubles digestifs sont retrouvés chez un seul cas (Tableau9).

Les troubles digestifs dans notre étude n'ont pas un lien statistiquement significatif avec l'apparition de la TBMR. Nos résultats sont concordants avec ceux de R. Soad [37], A.M Kalabela [39], G. Mulisa [7] et L. Qianqian [80].

D'une manière générale, toutes les pathologies qui favorisent la TB favorisent la TBMR.

CHAPITRE V. CONCLUSION ET SUGGESTIONS

V.1. Conclusion

La Tuberculose multirésistante est une forme particulière de la tuberculose pulmonaire, plus difficile à prendre en charge et dont le développement est consécutif à une faute de l'homme.

Dans notre étude cette pathologie touche préférentiellement l'homme jeune (73% ont un âge compris entre 14 et 45ans ; 68% des patients ayant une TBMR sont des hommes) et la catégorie de la population à niveau socio-économique bas (chauffeurs petits commerçants, convoyeurs, cordonniers, cultivateurs, …) et à bas niveau d'instruction.

Les autres groupes à risque de la TBMR identifiés dans notre étude sont des personnes vivant en promiscuité ou partageant le même toit avec un malade atteint de TBMR.

Les autres facteurs de risque retrouvés dans notre travail sont le milieu de résidence, les antécédents de traitement antituberculeux antérieur, les intoxications tabagiques.

Une identification des facteurs de risque permet une meilleure prévention de la TBMR et nous espérons que les personnes chargées de la lutte contre la tuberculose pourront se servir dans cet objectif des résultats de notre travail.

V.2. Suggestions

♣ Un contrôle individuel des patients tuberculeux, c'est-à-dire:

1. Appliquer la stratégie du traitement directement observé et supervisé (stratégie DOTS) qui reste la meilleure approche pour prévenir l'émergence de la tuberculose multirésistante;

2. Diagnostiquer précocement tous les nouveaux cas de tuberculose;

3. Isoler les patients soupçonnés multirésistants, (hospitalisation, maintien de l'isolement jusqu'à négativation des expectorations);

4. Dépister la tuberculose multirésistante chez les sujets contacts des tuberculeux multirésistants. En l'absence de consensus concernant la prophylaxie des personnes exposées, la surveillance doit être étroite pendant une période d'au moins deux ans.

♣ Un contrôle général, offre à long terme une perspective de réduction de la tuberculose multirésistante dans une population, c'est-à-dire:

1. Développer des ressources humaines impliquées dans la lutte antituberculeuse par la sensibilisation et la formation continue;

2. Impliquer la famille, la société civile et la communauté dans la prise en charge des patients tuberculeux;

3. Evaluer l'application de la réglementation nationale de lutte contre le tabagisme

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. World Health Organization. Global tuberculosis control. Report (2016);http://www.who.int/tb/publications/global report/gtbr 2016-executive-summary fr.pdf, ua= 1

2. Brosch B. A New evolutionary scenario for Mycobacterium tuberculosis complex. Proc Natl Acad Sci USA (2002);99(6):3684-89.

3. VAN BASTIAN AND ROBERT COLEBUNDERS treatment and prévention of multidrug résistant tuberculose, Drugs 1999 oct 58 (4)633-661

4. Zellerweger J., la tuberculose multiresistante: extension, menace et solutions; revue des Maladies Respiratoires (2011) 28,1025-53.

5. Treatment Action Group, Stop TB Partnership.Tberculosis research funding trends 2005-2017. New York: Treatment Action Group;2018

6. World Health Organization. Global Tuberculosis Report: Health 0rganisation; 2019

7. Mulisa G., Multidrug- resistant Mycobacterium tuberculosis and associates risk factors in Oromia Region of Ethiopia, International Journal of Infections Diseases 39(2015) 57- 61.

8. Caminero J., Guidelines for clinical and operational Management of Drug resistant tuberculosis. International Union against Tuberculosis ans Lung Diseases ;(2013).p.27-159

9. Toloba Y., Apport du Gène Xpert dans le diagnostic de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine au Mali après 22 mois d'acquisition, 21è congrès de Pneumologie de langue française Marseille, 276-29 janvier 2017.

10. MURHULA B.,Tuberculose multirésistante : de l'épisode de la tuberculose pharmacosensible à la tuberculose pharmacorésistante ,2014 ; 616.002.MUR

11. Définitions et cadre de notification pour la TB, révision 2013-OMS-Geneva

12. LEOPHOSITE P., MURRIS M., le traitement d'une tuberculose pulmonaire multiresistante Presse médicale, janvier 1998:27,34-40

13. ALSTAIRJ.,WOOD J., Drug Therapy New England journal of Medecine, September 9, 1993

14. World Health Organisation.WHO endorses new rapid tuberculosis test:a major mikstone for global tuberculosis diagnosis and care;http://www.who.int

15. Caminero JA. Multidrug resistant tuberculosis epidemiology risk factors case finding.Tubrc lung dis Int J 2010

16. Boehme C.,Nateba PHillemann D. et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampicine resistance.New England journal medecine 2010;363:1005-15 INT.J TUBERC LUNG DIS 15(12):1567-1571.

17. **NDAYEGAMIYE H.,** La tuberculose à bacilles multirésistants au Burundi, thèse de doctorat, U.B janvier 2001

18. **Ministère de la santé publique, PNLT, 1992**

19. SIYAPATA A., Analyse des abandons du traitement de la Tuberculose au CATB du foreami en 1981, thèse de doctorat, UB 1987

20. NIRAGIRA F., Le traitement antituberculeux au CATB implication de l'entourage direct des tuberculeux VIH positif et VIH négatif, thèse de doctorat, UB 1987

21. **Association des professeurs de pathologies infectieuses tropicales(APPIT)** Généralistes et pathologie infectieuse, 1998

22. KAMAMFU G., BARIHUTA T., NIKOYAGIZE E.

Le contrôle de la tuberculose au Burundi Revue Médicale, Bujumbura n°17 27-30

23. Global Tuberculosis Report 2016, WHO- Geneva

24. CNPEC de KIBUMBU, registres d'hospitalisation de 2012-2019

25. PNLT, Directives nationales pour la prise en charge de la TBMR, Nov. 2016

26. I Bastian I., Rigouts L.,Van Deun A., Portals F.

DOTS Strategy and multidrug resistant tuberculosis are any modifications required? WHO, 2000,78

27. Association médicale Mondiale avec le soutien de The Lilly MDR-TB Partnership, Cours sur la tuberculose multiresistante, 2008 Association médicale Mondiale, France.

28. PNLT, Guide technique TB, édition 2015

29. Organisation mondiale de la santé. Mise en œuvre rapide du test diagnostique Xpert MTB/RIF.Guide technique et opérationnel, Considérations pratiques, WHO/HTM/TB/2011.2

30. Tritar F., Daghfous H.,Ben Saad S., Slim Saidi L., Prise en charge de la tuberculose multiresistante, Revue de Pneumologie Clinique (2014).

31. Companion handbook to the WHO Guidelines for thé programmation Management of drug- resistant tuberculosis.WHO/HTM/TB 2014.11

32. Van Deun, Mang AKJ, Hamid Salim MA, Das PK,Sarker MR, Daru P., Rieder HL. Short,highly effective and treatment of multidrug resistant tuberculosis.Am J Respir Crit Care Med 2010sep1;182(5):684-92

33. The WHO/IUATLD Global project on antituberculosis drug resistance surveillance.Antituberculosis drug resistance in the world ;(2008) http://www.who.int/tb/publications/2008drs report4 26feb08.pdf

34. Atre SR et al., Risk Factors Associated with MDR-TB in Mumbai Indian Journal of Public Health, Volume55, Issue1, January-March, 2011

35. OUEDRAOGO ET COL., Résistance simultanée à l'INH et à la RPM chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire. Revues des maladies respiratoires Vol 17 n°2.Avril 2000

36. TOURE I., TIDIAN O., AMEDOME Q., Etude des résistances initiales des bacilles tuberculeux isolées d'expectorations de maladies atteints de tuberculose pulmonaire du service de pneumo-phtisiologie du C.H.U.de Lomé .Médecine d'Afrique Noire,1987 , 34(5)

37. REDWANE S., Facteurs de risque de la tuberculose multirésistante, région de Casablanca-Settat (2012-2016) : Etude multicentrique de type cas-témoins

38. Abdulhalik W., Wondwonsen K., Fessahaye A., Risk factors for multidrug resistant tuberculosis among tuberculosis patients: a case-control study. Infect Drug Resist. 2017,10:10 91-96.

39. Misembo-Kalabela A., Facteurs de risque de la tuberculose multirésistante dans la ville de Kinshasa en République Démocratique du Congo, panafrican medical journal, (2016).

40. Li D., Persistently high prevalence of primary resistance and multidrug resistance of tuberculosis in Heilongjiang Province, China, Journal List BMC Infect Dis v.16 ;(2016)

41. Law W.,Yew W. ,Chiu C., Leung K.,Kam M.,Tam M.,Chan C.,Leung C.,Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Hong Kong(2010)

42. Ahsan M., Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Pakistan: multicenter case-control study international journal of mycobacteriology (2012), 137-14.

43. **Ouardi A.,Aspects** cliniques et épidémiologiques la tuberculose multirésistante(TBMR) dans l'Oranie, 18è congrès de Pneumologie de langue française-Marseille, 31janvier au 2 février(2014)

44. **Lazazna S.**, La tuberculose à bacilles multirésistants : étude analytique dans un service de pneumologie à Alger centre : à propos de 82 cas ,21è congrès de pneumologie de langue française- Marseille, 27-29 janv. (2017).

45. **CIZA F.**, Résistance aux antibiotiques antituberculeux, 2004 ; 616-002.5

46. **Mdvani N., Zangaladze E., Volkova N., et al.** High prevalence of multidrug resistant tuberculosis in Georgia. Infect Dis (2008); 12:635-44

47. **Lukman S., Krumer A.**, Clinical outcomes of Estonian patients with primary multidrug resistant versus drug susceptible tuberculosis.Clin Infect Dis (2001); 32:373-80.

48. **Benfenatki N.**, La tuberculose multirésistante, La Revue de Médecine interne 30S(2009) S268-S272.

49. **Natal S.,Toledo A.,Penha M.,Valente J.,Modelo** de predicao para resistencia aos tuberculostaticos(abstract).J Pneumol2000 ;26 :S23.

50. **Al Jarad N.,Parastatides S.,Paul E.,Sheldon C.,Gaya H.,Rudd R., et al.** Characteristics of patients with drug resistant and drug sensitive tuberculosis in East London between 1984 and 1992.

51. **Murray J. ,Sonnenberg P.,Shearer S.,Godfrey-Faussett P.**,Drug resistant pulmonary tuberculosis in a cohort of southern African goldminers with high prevalence of HIV infection. S Afr Med J 2000

52. Barroso E.,Mota R.,Santos R.,Soussa A.,Barroso J.,Rodrigues J., Risk factors for acquired multidrug –resistant tuberculosis; J Pneumol 2003

53. Seyed Mohammed Alavi and Nejad Salami, The Causes and Risk Factors of Tuberculosis Deaths in Khuzestan (2007)

54. Holtz T., Lancaster J., Laserson K., Wells C., Thorpe L., Weyer K. Risk factors associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment, South Africa, 1999-2001

55. Skrahima A., Hurevich H., Zalutskaya A., Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. Bull World Health Organ. (2013)

56. Law W.,Yew W.,Chiu C. ,Leung K.,Kam M.,Tam C.,Chan C.,Leung C.,Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Hong Kong(2008)

57. Alya Putri Khairani, Prayudi Santoso, Elsa Pudji Setiawati, Role of Risk Factors in the Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis (2017).

58. BAOUGH L. ET COL., Les cas de tuberculose pulmonaire multirésistants observés dans un service de pneumo-phtisiologie d'Alger. Int J Tuber Lung DIS Vol n°5 11nov 2001

59. Wu B., Zhang I., Drug resistant tuberculosis in Zhenjang Province, China: an updated analysis of time trends, 1999-2013.Journal Global Health Action (2017)

60. Rabah A., Belhabib D., Les facteurs de risqué de la tuberculose multirésistante(2004)

61. Elkard I., La rechute tuberculeuse Revue des Maladies Respiratoires Janv2016

62.Spinal M.,Laserson K. ,Camacho M .,Fusheng Z.,Kim S., Thali R.,et al. Determinants of drug resistant tuberculosis: analysis of 11 countries.Int J Tuberc Lung Dis 2001

63. Chan E., Lansel V., Strand M.,Chan J.,Huynh M.,Goble M. et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug resistant tuberculosis. Am J. Resp crit MED 2004

64.Orenstein E.,Basu S., Shah N.,Andrew F.,Friedland G.,Moll A., et al. Treatment outcomes among patients with multidrug resistant tubercus: systematic review and meta-analysis.Lancet Infect Dis 2009

65.Van D.,Mang A., Hamid Salim M.,Das P., Sarker M.,Daru P.,Rieder H. Short,hightly effective and inexpensive standardizided treatment of multidrug resistant tuberculosis. AM J RESP crit care med 2010

66. Sarwani D., Nurlaela S., Isnani Z.,Analisis factors risk multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)(2013)

67. Ouardi A., Bekri F., Gheziel Y., Dépistage des sujets contacts de tuberculeux multirésistants Revue des Maladies Respiratoires janv2017

68. Zhao Y., Xu S., Wang L., Chin D., Wang S., Jiang G., et al. National survey of drug resistant tuberculosis in China, N England J Med,2012

69. Haltiti R., Zarrouk M., Merdassi H., La tuberculose multirésistante du sujet immunocompétent dans la région du Nord-Est de la Tunisie : à propos de 43 cas Rev Mal Resp 2007

70. Nofizar D., Nawas A., Burhan E., Identification of risk factors in multidrug resistant tuberculosis.MJI.2011

71. Davies P.,Yew W.,Ganguly D.,Davidow A., Reichman L.,Dheda K.,Rook G. : Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and immunopathogenesis.Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2006

72. Garcia Rodriguez J.,Marino Callejo A., Lorenzo Garcia M. ,Rodriguez Mayo M.,Dominguez Gomez D., Sesma Sanchez P.,Resistance of Mycobacterium tuberculosis in Ferrol,Spain.Associated factors. Med Clin (Barc) 1999

73. Torres L. Resistance of Mycobacterium tuberculosis in Zaragoza; Spain (1993-1997) and related factors. Med Clin (Barc) 2000

74. Fiuza de Melo F.,Afiune J.,Ide Neto J.,Spada D.,De Felice E.,Antelmo A.,et al. Caracter sticas da TB MR num servido de referencia: influencia sobre o controle do tratamento. J Pneumol 2000

75. Suarez Garcia I., Rodriguez-Blanco A., Vidal Perez J., Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in a tuberculosis unit in Madrid, Spain. EUR J Clin Microbiol Infect, Dis. (2009)

76. Marin Royo M., Gonzalez Moran F.,Moreno Munoz R., Pardo Serrano F., Alfaro Prada P., Arnedo Pena A.,et al. Evolution of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in the province of Castellon. 1992-1998. Arch Bronconeumol 2000

77. Liu. Qianqian, Li. Wenzhang Diabetes mellitus and the risk of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis Sci Rep. (2017)

78. Weltman A., Rose D.. Tuberculosis susceptibility patterns, predictors of multidrug resistance, and implications for initial therapeutic regimens at New York City Hospital. Arch Intern Med 1994

79. Wilkinson D., Pillay M., Davies G., Sturm A.. Resistance to antituberculosis drugs in rural South Africa: rates, patterns, risk, and transmission dynamics. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996

80. Boudville I., Wong S., Snodgrass I., Drug resistant tuberculosis in Singapore. Ann Acad Med Singapore 1997

ANNEXES

ANNEXES 1 : FICHE D'ENQUETE

SUJET : ETUDE DES FACTEURS FAVORISANT L'APPARITION DE LA TUBERCULOSE MULTI RESISTANTE AU BURUNDI

N° du patient :…….

Type du patient dans l'enquête :

Cas ☐

Témoins ☐

A. Identification du patient

- Date de naissance : …../……/ …. Age :……ans
- Sexe : M ☐ F ☐
- Etat matrimonial : Célibataire ☐ Marié (e) ☐ Divorcé (e) ☐ Veuf ☐ (veuv)
- Profession:
- Nationalité : ☐ Burundaise
- ☐ Autre:
- Lieu de résidence : Urbain ☐ Rural ☐
- Adresse : …….
- Nombre de personnes vivant dans le même foyer :……..
- Niveau d'instruction : analphabète ☐ primaire ☐ Secondaire ☐ Université ☐

B. Accessibilité aux soins

Distance (km) entre le lieu de résidence et le centre de PEC de la tuberculose :

Moyen de transport :… ……..

C. Incarcération : Oui ☐ Non ☐

D. Résidence en collectivité : Oui ☐ Non ☐

Si Oui, lequel……...

E. Antécédents d'hospitalisation :

Hospitalisation Oui ☐ Non ☐

Si Oui, motif :…….…….

F. Antécédents personnels de tuberculose

- Tuberculose : Oui ☐ Non ☐

Si Oui, préciser:-localisation:……

Pharmaco-sensible ☐ RR ☐ MR ☐

Circonstance :

☐ Rechute

☐ Après avoir été perdu de vue

☐ Après échec de traitement initial antituberculeux de 1ère Intention

☐ Après échec de retraitement avec antituberculeux de 2ème intention

☐ Autre déjà traité

- Nombre d'épisodes de tuberculose antérieure :
- Effets indésirables liés au traitement antérieur

- Régularité du traitement dans l'épisode antérieur :

Oui ☐ Non ☐

- Appréciation par le patient de l'accueil du personnel soignant :

Satisfaisant ☐ Mauvais ☐

- Antécédent de tuberculose pulmonaire dans l'entourage familial et professionnel

Oui ☐ Non ☐

G. Sujet contact atteint de TB-MR : Oui ☐ Non ☐

Si Oui, combien :…….

H. Habitudes alcoolo-tabagiques

- Tabac : Oui ☐ Non ☐

Si Oui, paquet-années……

- Alcool : Oui ☐ Non ☐

Si Oui, Régulier ☐ Occasionnel ☐

Toxicomanie :

- Cannabisme Oui ☐ Non ☐
- Drogues injectables Oui ☐ Non ☐

I. Statut VIH

HIV : Oui ☐ Non ☐

Si Oui, traitement ARV : Oui ☐ Non ☐

Si Oui, lequel ?.....

Depuis quand ?.....

J. Prise des médicaments immunosuppresseurs longue durée

Corticoïdes ☐ anti-TNF ☐ Autres :……

K. Comorbidités

- Diabète : Oui ☐ Non ☐

Si Oui, quel type : DID ☐ DNID ☐

Si Oui, depuis quand:…….

- Cancer : Oui ☐ Non ☐

Si Oui, nature…….

- Troubles psychologiques : Oui ☐ Non ☐
- Troubles digestifs : Oui ☐ Non ☐

Si Oui, lequel ?.....

- IRC nécessitant hémodialyse

Autres ☐

Poids= …….Kg

ANNEXE 2 : 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.

Mes collègues seront mes frères.

J'exercerai mon art avec conscience et dignité.

Je maintiendrai dans toute la mesure de mes moyens l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Je considèrerai la santé de mon patient comme mon premier souci.

Je respecterai le secret de celui qui sera confié à moi.

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

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

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

Je fais ces promesses solennellement, librement et pour honneur".

RESUME

But: Identifier les facteurs de risque de la TBMR au Burundi

Matériels et methodes: Il s'agit d'une étude prospective analytique type cas-témoins réalisée du premier août 2019 au 15 janvier 2020 auprès des patients admis pendant la période de janvier à décembre 2019 au CNPEC au Burundi pour les cas et ceux diagnostiqués et traités de tuberculose pharmacosensible au CATB pour les témoins pendant la période de notre étude. Plusieurs facteurs ont été analysés : sociodémographiques, accessibilité aux soins, cliniques, habitudes à risque et comorbidités. Les données des cas et des témoins ont été analysées en utilisant un modèle de régression logistique pour identifier les facteurs de risque de la TBMR. L'association entre les variables étudiées et la TBMR a été estimée par odds ratio(OR) avec intervalle de confiance à 95%(IC à 95%). L'analyse a été réalisée par le logiciel R.

Résultats: Nous avons colligé 180 patients avec une prédominance masculine dans les deux groupes avec une moyenne d'âge de 36 ans. Les facteurs de risque de la TBMR retrouvés sont **:** le milieu de résidence (OR=1,31), le nombre de personnes vivant sous le même toit (OR=4,15), les antécédents personnels de TB (OR=2,16), rechute (OR=15,3), le sujet contact atteint de TBMR (OR=6,03) et le tabagisme (OR=3,17).

Conclusion: le milieu de résidence, les antécédents personnels de TB, le sujet contact atteint de TBMR et le tabac sont les facteurs de risque de la TBMR retrouvés dans notre étude.

Mots Clés: tuberculose multirésistante, facteurs de risque, Burundi