REPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE

UNION-DISCIPLINE-TRAVAIL

……

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UFR SCIENCES MEDICALES ABIDJAN

UNIVERSITE FELIX HOUPHOUET BOIGNY

Thèse

Année : 2023 - 2024

N° : 7792/2024

Pour l'obtention du

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLÔME D'ETAT)

CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES, CLINIQUES ET EVOLUTIVES DE LA TUBERCULOSE MULTIRESISTANTE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT A ABIDJAN EN COTE D'IVOIRE DE 2016 A 2022

Présentée et soutenue publiquement le 26/02/2024

Par

JOSEPH Gnambé Anet Junior

Né le 05/06/1996 à Zaliohouan/Gadouan (RCI)

COMPOSITION DU JURY :

PRESIDENT : Professeur BAKAYOKO ALIMATA SANDIA, PR TITULAIRE

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur KONE ZAKARIA, MCA

ASSESSEUR : Monsieur OUATTARA BALY, MCA

ASSESSEUR : Monsieur DOFFOU ADJEKA STANISLAS, MCA

DEDICACES

A DIEU TOUT PUISSANT

A toi l'honneur et la gloire, toi qui rends toute chose possible. Je te remercie pour le souffle de vie. Contre vents et marées tu m'as soutenu durant tout mon parcours universitaire. Je te confie le reste de mon parcours.

A mon père et à ma mère

Je ne saurai vous dire merci pour tous les sacrifices que vous avez consentis afin que ce jour soit possible.

Merci pour cette éducation de qualité que vous m'avez donnée, merci pour vos prières faites en ma faveur devant Dieu.

Aucune dédicace ne saurait exprimer, mon respect et ma reconnaissance pour tous les sacrifices que vous avez consenti pour ma réussite.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos prières. Puisse Dieu, vous accorder la sante et la longévité pour contempler les grandes choses qu'il prévoit encore faire avec moi.

A mes cher(e)s frères et sœurs

Pour leur encouragement permanent et leur soutien moral, merci pour tout.

A toute ma famille

Pour leur soutien et leur patience, tout au long de mon parcours universitaire. Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible. Merci d'être toujours là pour moi.

Au pasteur Samuel Farma

Pasteur principal de l'église Maison des Progrès, fondateur du Centre d'Evangélisation pour le Salut (CEPS)

Que le Seigneur Tout-Puissant vous bénisse, qu'Il bénisse vos vies et celles de vos descendants pour tout votre soutien à mon égard au nom de Jésus notre Seigneur et Sauveur.

A toute ma famille de l'Eglise Maison Des Progrès

C'est une réelle bénédiction pour moi de vous avoir comme parents, frères et sœurs. Que le Seigneur Jésus ajoute à son église, des âmes nouvelles encore et encore dans vos mains comme il le faisait avec les apôtres. Que par vos prières il y ait encore des médecins au sein de notre communauté.

A toute ma famille du CEPS

Vous êtes plus qu'une famille pour moi. J'ai senti véritablement votre soutien dans toutes ses formes. Que mon Dieu vous le rende au centuple, qu'il vous bénisse jusqu'à mille générations. Merci infiniment.

A ma bien aimée Fleur

Pour ton soutien infaillible et ta patience tout au long de ce travail.

A mes amis

Que de souvenirs d'évènements aussi bien heureux que malheureux immortalisent ces années que nous avons passées ensemble au lycée et sur la fac. Votre présence a rendu cette aventure plus belle et plus agréable à vivre pour moi. Je suis très heureux que Dieu ait établi une connexion entre vous et moi. Que ce travail soit l'expression du couronnement de toutes ces années de sacrifices que nous avons consentis**.**

A ma promotion Golden Fifty/p50

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

REMERCIEMENTS

A Dr Morokant Ismaël, un homme au cœur en or.

Docteur, merci de votre disponibilité pour l'analyse statistique de mon travail, malgré votre emploi du temps chargé, vous n'avez ménagé aucun effort pour me recevoir à chaque fois que besoin se faisait sentir.

Merci beaucoup que le seigneur vous bénisse pour tout.

A Dr Djahon Junior, Dr Tiemoko Serge, Dr Kouakou Kouadio Ezekiel

Pour votre aide durant ce travail de thèse, DIEU vous le rende au centuple.

A tous ceux qui de loin ou de près ont participé à l'élaboration de ce travail.

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Madame le professeur BAKAYOKO ALIMATA SANDIA

- Professeur titulaire de Pneumophtisiologie

- Membre de la Société lvoirienne de Pneumophtisiologie (SIPP)

- Membre de la Société Africaine de Pneumologie de Langue Française (SAPLF)

-Membre de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)

- Membre de l'European Respiratory Society (ERS)

- Membre de I'Association lvoirienne de Formation Continue en Allergologie (ASSIFORCAL)

- Membre de la Société Française d'Allergologie (SFA)

- Formateur national pour la prise en charge des tuberculoses multirésistantes (TB-MR)

-Trésorière générale de I'Association lvoirienne de Formation Continue en Allergologie (ASSIFORCAL)

-Membre du comité technique national pour la tuberculose multirésistante (TB-MR)

-Secrétaire pédagogique du diplôme d'études spécialisées (DES) de pneumologie

- Directeur adjoint du centre de correction des examens par lecture optique de l'université de Cocody (CELOUC).

Honorable maître,

Votre rigueur et votre ardeur au travail ont toujours suscité l'admiration de tous les étudiants en médecine qui vous connaissent.

Nous sommes séduits par votre modestie et votre discrétion. Vos immenses qualités humaines se sont encore manifestées dans l'acceptation, malgré vos multiples et lourde occupations, de présider cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de notre respect et de notre profonde reconnaissance.

Que DIEU vous bénisse!

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le professeur KONE ZAKARIA

- Maître de Conférences Agrégé de Pneumophtisiologie
- Diplômé du Certificat d'Etudes Spéciales de Pneumophtisiologie
- Diplômé du certificat d'Etudes Complémentaires des Pathologies Cardiorespiratoires du sommeil
- Diplôme de Formation Spécialisée Approfondie de Pneumologie(DFMSA)
- Diplôme Interuniversitaire de Pédagogie Médicale
- Responsable-coordonnateur des cours de Niveau Master 1 à l'UFR Sciences Médicales Abidjan à l'Université Félix Houphouët Boigny
- Vice-Président de la Société Africaine de Pneumologie de Langue Française(SAPLF)
- Membre de la société Ivoirienne de Pneumophtisiologie(SIPP)
- Membre de la société Africaine de Pathologies Infectieuses et Tropicales
- Membre de l'European respiratory Society(ERS)
- Membre Fondateur de l'ONG « Association Islamique Caritative humanitaire Active »

Cher Professeur,

Vous avez été pour moi plus qu'un simple encadrant, vous avez été un véritable guide, un maître, un ami. Vous avez su me faire confiance, me donner des conseils, me faire progresser. Vous avez su me faire découvrir, me faire réfléchir, me faire créer, et je vous suis infiniment reconnaissant. Vous avez consacré tant de temps, d'énergie, de passion, à mon projet de recherche. Vous avez partagé avec moi tant de connaissances. Vous avez apporté à mon travail tant de rigueur, de clarté, de pertinence, de qualité. Vous êtes mon directeur de thèse. Je vous souhaite le meilleur, dans votre carrière, dans votre vie. Je vous souhaite de continuer à être un leader, un innovateur, un inspirateur.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le professeur OUATTARA BALY

-Maître de conférences agrégé de rhumatologie

-Membre de la société ivoirienne de rhumatologie (SOCIRH)

-Membre de la société française de rhumatologie (SFR)

-Diplôme universitaire (DU) de la douleur

-Diplôme interuniversitaire(DIU) de l'étude des polyarthrites et les maladies systémiques

Cher maitre,

C'est aussi un réel privilège pour nous de vous avoir dans ce jury. Nous avons une profonde admiration pour Votre simplicité, votre douceur et votre humilité. Vos qualités humaines couplées à votre lumineuse intelligence vous mettent au rang des faiseurs d'hommes de demain.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le professeur DOFFOU ADJEKA STANISLAS

-Maitre de Conférences Agrégé de Médecine et d'Hépato-Gastro-Entérologie du CHU de Yopougon

-Diplome universitaire sur les hépatites virales et cytokines (université Paris IV).

-Membre de la Sociëtė Française de Gastro-Entérologie (SNFGE).

-Membre du Réseau Ivoirien de Lutte contre les Hépatites Virales (RILHVi).

-Membre de la Sociétë Ivoirienne de Gastro-Entérologie et Endoscopie Digestives (SIGEED).

Cher maitre,

Votre modestie, votre disponibilité, votre humilité et votre grande générosité sont autant de qualités humaines qui font de vous une personne admirable. Merci d'avoir accepté d'être membre du jury de notre thèse.

SOMMAIRE

DEDICACES I
REMERCIEMENTS V
A NOS MAITRES ET JUGES VII
SOMMAIRE XII
LISTE DES ABREVIATIONS XIV
LISTE DES FIGURES XVI
LISTE DES TABLEAUX XVIII

INTRODUCTION 1
PARTIE 1 : GENERALITES 4
I. TUBERCULOSE MULTIRESISTANTE 5
II. PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE MULTI-RESISTANTE 17
PARTIE 2 : NOTRE ETUDE 44
I. METHODOLOGIE 45
II. RESULTATS 50
III. DISCUSSION 76
CONCLUSION 82
RECOMMANDATIONS 84
REFERENCES 87
ANNEXES 92

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARV : Antirétroviraux

BAAR : Bacilles- Acido- Alcoolo Résistants

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

CAT : Centre Anti-Tuberculeux

CDT : Centre de Diagnostic et Traitement

CHU : Centre Hospitalier et Universitaire

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CMU : Couverture Maladie Universelle

LIPA : Line Probe Assay

OMS : Organisation Mondiale de la Sante

PDV : Perdu De Vu

PPH : Pneumophtisiologie

PNLT : Programme National de Lutte contre la Tuberculose

TB-MR : Tuberculose Multirésistante

TB-RR : Tuberculose Résistant à la Rifampicine

TB-UR : Tuberculose Ultrarésistante

TDO : Traitement Directement Observé

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Phénomène « fall and rise » traduisant la sélection des bacilles mutants résistants par des traitements inadéquats 8
Figure 1: diagramme de flux de la population d'étude……...51
Figure 3: Répartition des malades selon le sexe……53
Figure 4: Répartition selon évolution sous traitement lors de l'épisode antérieur de TB.....58
Figure 5: Répartition des patients selon le statut VIH 60
Figure 6: Répartition selon le motif de consultation.....62
Figure 7: Répartition des patients selon le TDO.....66
Figure 8: Répartition des patients selon les effets indésirables 68
Figure 9: Courbe de survie globale (A) et en fonction de la fréquence respiratoire (B).....73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Causes potentielles de l'inadéquation du traitement antituberculeux 10
Tableau II: Classification des antituberculeux de 2ème ligne (OMS 2018) 20
Tableau III : Régime pour un traitement complètement oral de la TBMR contenant de la Bédaquiline 25
Tableau IV: Régime court de la TB-MR/RR pour adulte et enfant de 30 kg et plus..... 27
Tableau V: Dosage quotidien des médicaments utilisés dans le régime court en fonction du poids chez l'adulte et l'enfant de 30 kg et plus 27
Tableau VI : Posologies recommandées chez l'enfant et l'adolescent pour les médicaments antituberculeux de seconde ligne 31
Tableau VII: Regime court de la TB-MR/RR pour enfant de 30 kg 32
Tableau VIII : Posologie des médicaments du regime court de traitement de la TB-MR/RR chez l'enfant de moins de 30 kg..... 33
Tableau IX : Posologie de la Bédaquiniline et de la Delamanide chez l'enfant de moins de 15 ans 34
Tableau X: Examens du bilan initial 34
Tableau XI: Bilans complementaires de suivi 36
Tableau XII : Conduite à ténir devant les effets indésirables des médicaments de 2ème ligne ... 37
Tableau XIII: Répartition des patients selon les tranches d'âge..... 52
Tableau XIV: Répartition des patients selon le statut scolaire 54
Tableau XV : Répartition des patients selon la provenance 55
Tableau XVI: Répartition des patients selon les antécédants de tuberculose 56
Tableau XVII : Répartition des patients selon l'évolution sous traitement lors de l'épisode antérieur de tuberculose 57
Tableau XVIII : Répartition des patients selon la tuberculose dans l'entourage..…….....59
Tableau XIX: Répartition des patients selon la mise sous traitement ARV ou non..……..... 61
Tableau XX: Répartition des patients selon la fréquence respiratoire 63
Tableau XXI : Répartition des patients selon le diagnostic retenu..... 64
Tableau XXII: Répartition des patients selon la forme de la TBMR et des tranches d'âge..... 65
Tableau XXIII: Répartition des patients selon la durée du traitement..... 67
Tableau XXIV : Répartition des patients selon le type d'effets indésirables 69
Tableau XXV: Répartition des patients selon le type d'effets indésirables et la tranche d'âge . 70
Tableau XXVI : Répartition des patients selon l'évolution sous traitement 71

Tableau XXVII : Répartition des patients selon le délai entre le début du traitement et décès……...……72

Tableau XXVIII: Facteurs de risques associés au décès……74

Tableau XXIX : Facteurs de risques associés à la TBMR de l'enfant.....75

INTRODUCTION

Maladie transmissible figurant parmi les préoccupations majeures de santé publique, la tuberculose est l'une des premières causes de décès dans le monde. Jusqu'à l'émergence de la pandémie de COVID-19, la tuberculose était la première cause de décès imputable à un agent infectieux unique, devant le VIH/SIDA [1]. La tuberculose est causée par un bacille, principalement pour l'Homme par *Mycobacterium tuberculosis* qui se propage par voie aérienne essentiellement après émission dans l'air de gouttelettes de Pflügge contenant des particules du germe par la personne malade et inhalées par la personne saine lors de la toux, du rire ou de l'élocution [1].

Selon la sensibilité du germe, l'Organisation Mondiale de la Santé(OMS), distingue la tuberculose pharmacosensible et la tuberculose pharmaco-resistante avec cinq catégories de cas de tuberculose pharmacorésistante [1].

La tuberculose multirésistance ou TBMR est définie comme une maladie causée par une souche de *Mycobacterium tuberculosis* résistant au moins aux deux antituberculeux majeurs, les plus efficaces utilisés dans le traitement de première ligne que sont l'isoniazide et la rifampicine [2]. Elle résulte le plus souvent d'une mauvaise observance au traitement [3].

La TBMR touche aussi bien l'adulte que l'enfant chez qui elle constitue une forme grave et un problème majeur de santé surtout dans les pays en voie de développement [4].

Chaque année, dans le monde, environ un demi-million de cas de tuberculose multirésistante sont diagnostiqués sur un total de neuf millions de cas de tuberculose [5]. Selon les estimations de l'OMS environ 25 000 enfants de moins de 15 ans ont contracté une tuberculose multirésistante en 2014 [6]. Parmi ces 25 000 enfants atteints de la TBMR environ 21% soit 5250 mourrons de cette maladie [7]

Peu d'études sont rapportées en Afrique sur la TBMR de l'enfant, la plupart des pays ne possédant pas de registres nationaux. Au Sénégal une prévalence de 1,8 % était retrouvée chez des enfants entre 0 et 14 ans en 2023 [8]. Au Nigeria une étude multicentrique réalisée en 2023 a rapporté 171 cas de tuberculose multirésistante chez des enfants de moins de 15 ans [9].

En Côte d'Ivoire, l'étude muticentrique réalisée par Bakayoko-Yéo-Tenena et al en 2017 a rapporté 23 cas de tuberculose multirésistante chez les enfants et/ou les adolescents, cette étude menée a donné les résultats suivants : 39,13 % de guéris, 52,17 % de traitement terminé (soit un succès thérapeutique de 91,3 %) et 8,7 % d'échec [10].

La tuberculose de l'enfant pose de nombreuses préoccupations notamment celle liée au diagnostic due parfois à la difficulté d'accès au prélèvement à analyser selon la localisation de la TB à l'origine d'une sous-estimation des cas, la problématique liée au traitement due à l'absence de dose thérapeutique usuelle d'antituberculeux pour l'enfant [6] avec risque d'effets indésirables et la problématique de l'évolution de la maladie.

Peu de travaux ont porté sur la TB de l'enfant en Côte d'Ivoire et la dernière étude date d'au moins 6 ans [10]. Cette étude est initiée pour actualiser les données et contribuer à documenter la tuberculose multirésistante de l'enfant en Côte d'Ivoire.

OBJECTIF GENERAL

Etudier les caractéristiques de la tuberculose multirésistante de l'enfant et l'adolescent à Abidjan.

OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des enfants et des adolescents atteints de la tuberculose multirésistante
- Identifier les manifestations cliniques de la tuberculose multirésistante de l'enfant et de l'adolescent
- Décrire les modalités évolutives de tuberculose multirésistante de l'enfant et de l'adolescent
- Identifier les facteurs de risque de décès des cas de TBMR de l'enfant et de l'adolescent

PARTIE 1 :

GENERALITES

I. TUBERCULOSE MULTIRESISTANTE

I.1. Définitions [11,12]

La tuberculose pharmaco résistante est confirmée par des tests de laboratoire montrant que les isolats infectieux de *Mycobacterium Tuberculosis* se développent in vitro en présence d'un ou de plusieurs antituberculeux.

I.1.1. Selon la sensibilité aux antituberculeux

Quatre catégories différentes de pharmaco résistance ont été établies **[11, 12, 13] :**

- **Tuberculose à bacilles mono-résistants**

Il s'agit d'une tuberculose dont les bacilles résistent à un seul antibiotique antituberculeux de première intention.

- **Tuberculose à bacilles multirésistants (TB-MR ou « Multi Drug Resistant TB » ou MDR-TB)**

Une mycobactérie est dite multi-résistante si son profil associe une résistance à la fois à la rifampicine et à l'isoniazide, quels que soient les résultats pour les autres antibiotiques. On classe parmi les multi-résistants, les bacilles résistants de bas niveau à l'Isoniazide. La résistance à l'Isoniazide est définie par des concentrations minimales inhibitrices (CMI) supérieures ou égales à 1 mg/l. Entre 0.1 et 1 mg/l, la résistance est dite de bas niveau.

- **Tuberculose à bacilles ultrarésistants (TB-UR ou « Extensive second-line Drug Resistance » XDR-TB**

La définition révisée de l'OMS 2006 la définit comme des souches de bacilles tuberculeux à la fois résistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, (donc multirésistants) qui résistent en plus à n'importe quelle fluoroquinolone et au moins une des drogues injectables de deuxième ligne parmi l'amikacine, la kanamycine et la capréomycine.

- **Tuberculose à bacilles poly-résistants**

Elle se définit comme la résistance à plus d'un antibiotique de première intention autre que la résistance simultanée à l'isoniazide et à la rifampicine

I.1.2. Selon l'itinéraire thérapeutique [11, 12]

Nouveaux patients TB-MR

Ce sont des patients qui présentent une TB-MR qui n'ont jamais été traités pour tuberculose ou qui ont été traités pour tuberculose pendant moins d'un mois.

Patients TB-MR précédemment traités uniquement que par des médicaments de première ligne

Ce sont des patients TB-MR qui ont été traités pendant un mois ou davantage mais rien que par des médicaments antituberculeux de première ligne.

Patients TB-MR traités précédemment par des médicaments de deuxième ligne

Ce sont des patients TB-MR qui ont été traités pendant un mois ou davantage par au moins un médicament antituberculeux de deuxième ligne (avec ou sans médicaments de première ligne).

I.2. Résistance aux antituberculeux [14]

I.2.1. Type de résistance

On distingue deux types de résistance aux antituberculeux que sont la résistance naturelle ou primaire et la résistance acquise ou secondaire.
Une résistance est dite primaire lorsqu'elle s'observe sur des souches isolées de patients n'ayant jamais été traités par des antituberculeux ou ayant été traités moins d'un mois.

Dans le cas contraire, la résistance est dite acquise ou secondaire, en rapport avec la pression de sélection due un traitement inapproprié.

I.2.2. Mécanismes de résistance aux antituberculeux

Les souches bacillaires " sauvages " c'est-à-dire celles qui n'ont jamais été en contact avec un médicament antituberculeux, sont globalement sensibles à l'égard des produits utilisés en clinique pour le traitement de la tuberculose ; Le développement d'une résistance au sein de ces populations résulte de l'action combinée de deux phénomènes : les mutations spontanées dans le chromosome de *Mycobacterium Tuberculosis* suivies de la sélection des mutants par une chimiothérapie inadéquate **[15]**.

I.2.2.1. Mutations spontanées

Les bacilles tuberculeux ont la capacité de muter de façon spontanée, lente mais continue pour donner naissance à des organismes mutants résistants.

La fréquence des mutations spontanées génératrices de résistance au sein des populations bacillaires “ sauvages ” est minime et varie selon les médicaments antituberculeux. La fréquence nettement plus faible (1 sur 10^9 divisions cellulaires) des mutations spontanées conduisant à la résistance à la Rifampicine est évoquée pour expliquer la rareté de la mono-résistance à ce médicament. La probabilité qu'une mutation aboutisse à une résistance à l'isoniazide est de 1 sur 10^6 divisions cellulaires. De ce fait, la probabilité d'une résistance spontanée à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine est donc le produit des deux probabilités soit 1 sur 10^{15} divisions cellulaires.

La résistance à la rifampicine est due à des mutations dans le gène *rpoB* qui expliquent plus de 95% de la résistance phénotypique. [**14**]

I.2.2.2. Sélection de germes mutants résistants |14]

Une souche bactérienne peut devenir cliniquement résistante par suite de la sélection des mutants. Celle-ci résulte de diverses causes, parmi lesquelles les traitements antituberculeux inadéquats occupent une grande part. Dans un foyer tuberculeux, coexistent des bacilles sensibles et des bacilles naturellement résistants. Au cours d'un traitement antituberculeux inapproprié, comme une monothérapie directe ou indirecte, c'est-à-dire la prise d'un seul antituberculeux ou de plusieurs médicaments à des concentrations insuffisantes, les bacilles pharmaco sensibles sont rapidement éliminés et les mutants résistants se multiplient librement et sans entrave. La tuberculose pharmaco résistante résulte ainsi de la sélection de mutants résistants dans la population bactérienne, suite à l'élimination des bacilles pharmaco-sensibles par les médicaments antituberculeux.

La sélection des bacilles mutants résistants par des traitements inadéquats est bien illustrée par le phénomène « fall and rise ».

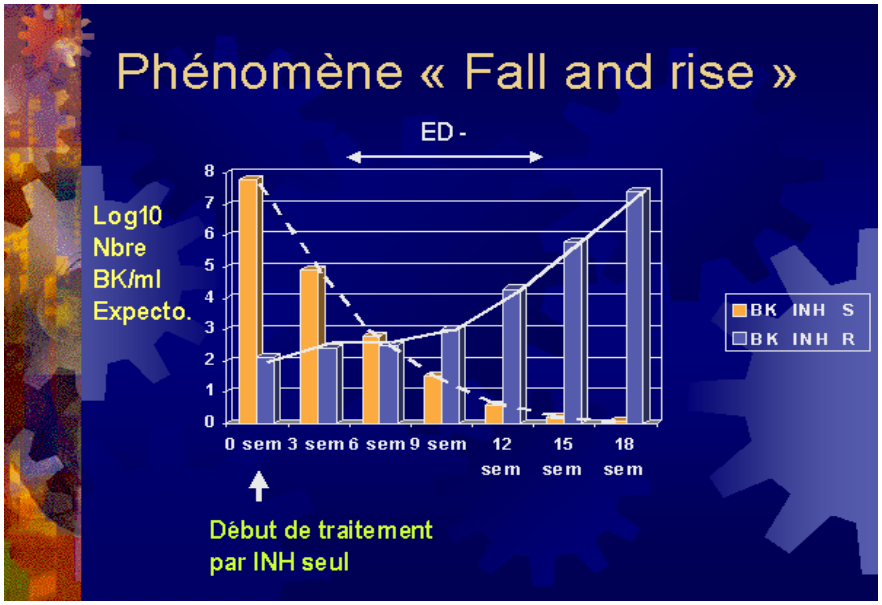


Figure *2* : Phénomène « fall and rise » traduisant la sélection des bacilles mutants résistants par des traitements inadéquats [16]

I.2.3. Causes de l'apparition de la tuberculose pharmaco résistante [11, 12]

Bien que ses causes soient microbiennes, cliniques et programmatiques, l'apparition d'une tuberculose pharmaco résistante est essentiellement un phénomène d'origine humaine.

D’un point de vue microbiologique, cette résistance est provoquée par une mutation génétique qui rend un médicament inefficace contre les bacilles mutants.

D’un point de vue clinique et programmatique, un schéma thérapeutique inadapté ou mal administré permet à la souche pharmaco résistante de devenir une souche dominante chez un patient infecté par la tuberculose. Les causes les plus courantes qui rendent un traitement inadéquat sont résumées dans le tableau I.

La transmission de souches pharmaco résistantes se poursuivant au sein des populations, est également à l’origine de nouveaux cas de tuberculose pharmaco résistante.

Tableau I: Causes potentielles de l'inadéquation du traitement antituberculeux [11]

Domaines	Causes potentielles
Prestataires de soins : Prescription de schémas thérapeutiques antituberculeux inadaptés	Principes du traitement inappropriés Non-respect des principes du traitement Absence de principe de traitement Formation insuffisante du personnel Traitement sans surveillance Programme mal organisé ou insuffisamment financé
Médicaments : Qualité et administration des médicaments inappropriées	Qualité des médicaments médiocres Rupture de stock de médicaments ou interruption de leur délivrance Mauvaise condition de stockage des médicaments Posologie ou association inadaptées
Patients : Prise insatisfaisante des médicaments par les malades	Mauvaise observance du traitement ou insuffisance du TDO Manque d'informations Manque de moyens financiers Effets indésirables Obstacles d'ordre social Mauvaise absorption des médicaments Troubles dus à la dépendance aux substances

I.2.4 Groupes cibles

La conséquence de tous ces facteurs précités est assurément l'irrégularité du traitement ou un traitement insuffisant avec risque d'éclosion de la résistance. Ces facteurs ont aussi permis d'identifier les groupes de patients les plus à risque de développer une tuberculose pharmaco résistante **[11]** :

- Les patients ayant fait un échec au schéma de catégorie II de l'OMS
- Les cas de tuberculose chronique
- Les contacts étroits des cas de TB-MR
- Les patients ayant fait un échec au traitement de catégorie I de l'OMS
- Les patients ayant fait un échec à un traitement antituberculeux administré dans le secteur privé
- Les patients dont les frottis restent positifs après 2 ou 3 mois de chimiothérapie courte
- Les patients en situation de rechute ou de retour après une interruption ou un abandon sans échec thérapeutique récent
- Exposition dans des établissements où sévissent des flambées de tuberculose pharmaco résistante ou ayant des prévalences élevées de cette forme de tuberculose
- Résidence dans des zones de forte prévalence de tuberculose pharmaco résistante
- Antécédents d'utilisation d'antituberculeux de qualité médiocre ou inconnue
- Traitement dans le cadre de programme fonctionnant médiocrement (notamment ceux ayant subi de récentes ou de fréquentes ruptures de stock d'antituberculeux)
- Affections comorbides associées à une malabsorption ou à une diarrhée provoquant un transit rapide
- VIH dans certains environnements où la prévalence de l'infection à VIH dans la population générale est particulièrement élevée

I.3. Dépistage de la tuberculose multirésistante [14]

I.3.1. Eléments de suspicion

Il n'y a pas de signes cliniques spécifiques de la TB-MR. Les signes évocateurs sont les mêmes que pour la tuberculose pharmaco sensible.

La toux chronique évoluant depuis au moins trois semaines, ramenant des expectorations muqueuses ou muco-purulentes.

Une hémoptysie le plus souvent minime (crachats striés de sang), définie comme l'émission par la bouche au cours d'un effort de toux, de sang rouge aéré, spumeux provenant des voies aériennes sous glottiques.

Une dyspnée d'installation progressive en rapport avec une extension des lésions parenchymateuses.

Une douleur thoracique pouvant être en rapport avec une atteinte pleurale.

Ces signes fonctionnels respiratoires s'associent fréquemment à des signes généraux dits signes d'imprégnation tuberculeuse d'installation progressive

- Une fièvre en général peu élevée, vespérale ou vespéro-nocturne
- Des sueurs nocturnes
- Un amaigrissement important
- Une asthénie
- Une anorexie
- Une aménorrhée non gravidique chez la femme en âge de procréer

Le diagnostic est évoqué devant l'association (réapparition ou la persistance) de ces signes, chez un patient présentant des antécédents de tuberculose ou appartenant à l'un des groupes cibles les plus à risque de développer la TB-MR.

I.3.2. Examen de confirmation de la tuberculose pharmaco résistante

Les techniques bactériologiques classiques mises en œuvre comprennent l'examen microscopique direct des échantillons de crachats du malade, leur mise en culture pour l'identification de la mycobactérie en croissance, puis la détermination de sa sensibilité aux divers agents antituberculeux par les tests de sensibilité **[15].**

❖ **Examen microscopique direct**

Il permet d'examiner les frottis d'échantillons des crachats du malade, pour rechercher la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) par la méthode de ZIELH-NEELSEN (méthode universellement utilisée) se traduisant sous forme de batônnets rouges sous fond bleu ou après coloration à l'auramine qui permet d'observer en lumière ultraviolette des bacilles fluorescents sur fond noir. Cette recherche de BAAR peut se faire sur les expectorations spontanées du patient et sur le liquide de tubage gastrique recueilli le matin à jeun permettant de prélever dans l'estomac les sécrétions bronchiques dégluties durant la nuit. Mais aussi sur le liquide d'aspiration bronchique **[17]**.

L'examen microscopique ne permet pas, en effet, de différencier *M. Tuberculosis* des autres mycobactéries, l'acido-alcoolo-résistante et la fluorescence étant des caractéristiques de toutes les espèces du genre Mycobacterium. D'autre part, il faut plus de 10.000 bacilles par ml de produit pathologique pour que l'examen microscopique soit positif. [**14**]

La positivité est généralement quantifiée d'une à quatre croix en fonction du nombre de bacilles observés par champ microscopique. Les résultats peuvent être disponibles le même jour. La culture est le moyen le plus sûr d'établir le diagnostic.

❖ **Culture des expectorations**

La culture permet d'obtenir la souche, de l'identifier et de déterminer sa sensibilité aux antituberculeux. La méthode des proportions sur milieu solide à l'œuf coagulé de LOEWEINSTEIN-JENSEN est la méthode de référence. L'antibiogramme sur milieu solide reste indispensable pour l'étude de la sensibilité des antibiotiques de deuxième ligne qui relève de laboratoires hautement spécialisés. Les résultats de l'antibiogramme ne sont obtenus que 2 à 3 mois après la mise en culture des prélèvements. L'étude de la sensibilité des isolats de *Mycobacterium Tuberculosis* a pour but de déterminer la proportion de bacilles résistants à chaque antibiotique dans la population bactérienne isolée chez le patient.

Si cette proportion dépasse 1%, la souche est considérée comme résistante à l'agent antituberculeux **[15]**.

Les méthodes de culture de *Mycobacterium Tuberculosis* en milieu liquide permettent de réduire le temps d'obtention des antibiogrammes, 8 à 10 jours avec des résultats comparables à la méthode de référence. Les systèmes les plus communément utilisés sont la méthode BACTEC et la méthode MGIT (Mycobacterial growth indicator tube).

La méthode BACTEC consiste en la mesure de la production de gaz carbonique radioactif provenant de l'utilisation par les bactéries en croissance de l'acide palmitique marqué au carbone 14. L'analyse BACTEC dure en moyenne 27 jours contre 55 pour l'analyse conventionnelle.

La méthode MGIT met en évidence la consommation d'oxygène du milieu, corollaire de la croissance bactérienne et l'objective soit par l'apparition d'une fluorescence, soit par celle d'un précipité coloré.

Le coût élevé et la complexité technique rendent leur réalisation difficile en routine dans des pays à ressources limitées.

❖ **Diagnostic moléculaire**

La culture des Mycobacterium tuberculeux complexe reste la référence car beaucoup plus sensible. Elle nécessite de disposer d'infrastructures appropriées visant à empêcher les infections du personnel et la propagation des bacilles du complexe tuberculeux dans l'environnement (niveau de confinement 3) **[18, 19, 20]**.

La culture est fastidieuse et nécessite des délais beaucoup plus importants (4 à 8 semaines). Les techniques moléculaires plus rapides permettent de contourner la lenteur de la culture. Il existe plusieurs techniques, dont certaines ont été approuvé par l'OMS pour le diagnostic de la tuberculose en santé publique et la détection rapide de la résistance **[21, 22, 23]**.

Les tests d'amplification génique (TAG) ont pour cible un fragment spécifique de l'ADN dont l'amplification des copies permet l'identification et la détection des résistances [**23,24]**.

Les techniques utilisées (GeneXpert, Line Probe Assay) permettent de mettre en évidence des mutations de gènes cibles comparativement au phénotype sauvage (c'est-à-dire souche de référence non muté).

Les cibles génétiques, le plus souvent détectées sont le gène rpoB, katG et la région du promoteur inhA-mabA **[19, 23]**.

Le GeneXpert cible le rpoB (détermination de la résistance à la Rifampicine). Line Probe Assay (LIPA) cible le rpoB, katG, inhA-mabA (détermination de la résistance à la Rifampicine et à l'Isoniazide).

Le GeneXpert est utilisé en première intention pour le diagnostic de la TBMR en Côte d'Ivoire selon les recommandations de l'OMS.

I.4. Epidémiologie [25, 26, 27, 28, 29].

L'incidence de la pharmaco-résistance a augmenté depuis l'introduction du premier traitement médicamenteux contre la tuberculose en 1943.

Des cas de TB-MR sont apparus après la généralisation de l'emploi de la rifampicine à partir des années 1970. Actuellement, elle est devenue un problème majeur de santé publique.

Entre 2017 et 2018, quelques progrès ont été réalisés dans le dépistage, la détection et le traitement de la TB-MR/TB-RR. À l'échelle mondiale, en 2018, 51 % des personnes atteintes de tuberculose confirmée bactériologiquement ont subi un test de dépistage de la résistance à la rifampicine, contre 41 % en 2017. La couverture par le dépistage était de 46 % chez les nouveaux patients et de 83 % chez les patients déjà traités. Au total, 186 772 cas de TB-MR/TB-RR ont été détectés et notifiés en 2018, soit une augmentation par rapport aux 160 684 enregistrés en 2017, et 156 071 cas ont été inscrits dans des programmes de traitement, contre 139 114 en 2017. [**25**]

Malgré ces améliorations, le nombre de personnes inscrites dans des programmes de traitement en 2018 ne représentait l'équivalent que d'une personne sur trois parmi le demi-million de personnes environ qui ont développé une TB-MR/TB-RR en 2018.

En 2018, 10 pays (la Chine, la Fédération de Russie, l'Inde, l'Indonésie, le Mozambique, le Myanmar, le Nigéria, le Pakistan, les Philippines, le Viet Nam) représentaient 75 % de l'écart mondial entre le nombre d'inscriptions aux programmes de traitement et le nombre estimé de nouveaux cas de TB-MR et de TB-RR, par conséquent ceux-ci influeront fortement sur les progrès à réaliser pour combler cet écart. La Chine et l'Inde représentaient à elles seules 43 % de l'écart mondial. [**25**]

Les données les plus récentes sur les résultats du traitement chez les personnes atteintes de TB-MR ou de TB-RR indiquent un taux de guérison global de 56 %. Le Bangladesh, l'Éthiopie, le Kazakhstan et le Myanmar sont des exemples de pays où le taux de guérison pour les cas de tuberculose multirésistante est plus élevé (>70 %). [**25**]

En Côte d'Ivoire, trois enquêtes nationales de pharmaco-résistance aux antituberculeux ont été réalisées.

Les deux premières qui ont porté sur la résistance primaire ont montré un taux de bacilles multirésistants de 5,3% en 1995-1996 et de 2,5% en 2004-2006. [**25]**

La troisième effectuée en 2016-2017, révèle 4,6% de multirésistance chez les nouveaux cas et 22% chez les cas précédemment traités. [**25]**

II. PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE MULTIRESISTANTE EN COTE D'IVOIRE [25].

II.1. Structures de prise en charge

La prise en charge de la TB-MR est gratuite et assurée par :

- Les trois services cliniques de pneumo-phtisiologie (PPH) situés dans les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de Cocody, Treichville de Bouaké ;
- Les centres antituberculeux (CAT) ;

II.1.1. Services cliniques de pneumo-phtisiologie

Les services de PPH constituent les structures spécialisées de prise en charge des malades TB-MR. Ils prennent en charge les cas compliqués et les cas nécessitant une hospitalisation pour des soins spécifiques.

Ils sont également des centres de traitement ambulatoire de la TB-MR pour leur secteur géographique selon les directives du PNLT.

Ils réfèrent vers les CAT les patients ne relevant pas de leur secteur géographique et leurs chefs de service sont membres du Comité Technique de la TB-MR.

II.1.2. Centres antituberculeux (CAT)

Il en existe trente-sept en Côte d'Ivoire qui dépistent et prennent en charge les cas de tuberculose pharmaco-résistante.

Ceux disposant d'un GeneXpert, réalisent le test moléculaire de première intention et les autres acheminent les échantillons de crachats vers un centre équipé d'un GeneXpert (CAT, IPCI, CeDReS) pour la réalisation de ce test. Les CAT sont chargés de collecter les échantillons des patients qui ont été diagnostiqués TB-RR et des patients sous traitement de 2ème ligne, puis de les acheminer vers l'IPCI ou le CeDReS selon les directives nationales.

Ils prescrivent les examens bactériologiques et autres examens complémentaires du bilan initial des patients TB-RR conformément aux directives nationales.

Ils initient le traitement, assurent le suivi du traitement directement observé (TDO) par les patients ainsi que les contrôles bactériologiques et les examens complémentaires nécessaires au suivi du traitement.

Ils assurent l'enquête d'entourage et la prise en charge psycho-sociale des patients. Ils enregistrent et notifient les cas au PNLT selon les directives nationales.

Les CAT réfèrent vers les services de PPH les cas nécessitant une prise en charge spécialisée voire une hospitalisation.

II.1.3. Laboratoires centraux

L'Institut Pasteur (IPCI) et le CeDReS sont les deux laboratoires centraux en Côte d'Ivoire.

Ils sont chargés de réaliser les cultures, tests de sensibilité et tests moléculaires des cas identifiés TB-RR pour le bilan initial et le suivi du traitement de deuxième ligne. Ils réalisent également le diagnostic de TB-RR par test moléculaire pour les patients de leur secteur géographique ou ne relevant pas d'un CAT équipé d'un GenXpert.

L'IPCI qui est le Laboratoire National de Référence pour la Côte d'Ivoire, conseille le PNLT pour les activités bactériologiques, conduit les enquêtes nationales sur la tuberculose pharmaco-résistante et fournit régulièrement les données de dépistage et de suivi des cas présumés et confirmés de TB-RR au PNLT, avec lequel il collabore pour l'établissement des statistiques nationales sur la tuberculose pharmaco-résistante.

II.1.4. Services de pharmacie

La Nouvelle Pharmacie de la Santé Publique (N-PSP) est la centrale d'achat de la Côte d'Ivoire. Elle assure la réception, le stockage et la distribution des produits pharmaceutiques et de laboratoire acquis par le PNLT.

Elle assure la distribution trimestrielle de tous les médicaments antituberculeux de 1ère et de 2ème ligne aux structures (CAT et PPH) prenant en charge les patients TB-MR.

Le Service Pharmacie et Approvisionnement du PNLT réalise la quantification des produits pharmaceutiques et des intrants de laboratoire, assure le suivi des stocks au niveau de la N-PSP, des laboratoires centraux et des CAT.

Les antituberculeux de première et deuxième ligne ne doivent pas être vendus en officine privée.

II.1.5. Service de chirurgie thoracique

Le recours à la chirurgie thoracique est nécessaire pour certains cas, l'objectif du traitement chirurgical étant de supprimer le foyer infectieux tuberculeux en pratiquant une exérèse ou l'affaissement du tissu pulmonaire sous-jacent.

Le traitement chirurgical permet ainsi de réduire les récidives dans les formes pulmonaires localisées et doit être discuté au cas par cas.

Le service de chirurgie thoracique est logé au sein de l'Institut de Cardiologie d'Abidjan (ICA).

II.2. Buts du traitement

L'objectif général de la lutte antituberculeuse est de réduire la mortalité, la morbidité et la transmission de la maladie jusqu'à ce qu'elle ne constitue plus une menace pour la santé publique.

Le traitement antituberculeux vise trois buts principaux :

- L'élimination rapide et totale de tous les bacilles vivants présents dans les lésions, sources de contamination interhumaine, afin d'empêcher la dissémination de la maladie dans la population concernée.
- Empêcher la sélection supplémentaire de bacilles mutants résistants
- Le dernier but est de loin le plus important est de guérir les malades.

II.3. Médicaments utilisés

Les antituberculeux sont répartis en 3 groupes selon la classification de l'OMS 2018 (en fonction de leur pleine efficacité thérapeutique et de leur tolérance) présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau II*:* Classification des antituberculeux de 2ème ligne (OMS 2018)

Groupe A Inclure tous les 3 médicaments (Sauf s'ils ne peuvent pas être utilisés)	Levofloxaxine (Lfx) ou Moxifloxacine (Mfx) Bédaquiline (Bdq) Linézolid (Lzd)
Groupe B Inclure tous les 2 médicaments (Sauf s'ils ne peuvent pas être utilisés)	Clofazimine (Cfz) Cyclosérine (Cs) ou Téridizone (Trd)
Groupe C Inclure pour compléter le régime et quand les médicaments du groupe A et B ne peuvent pas être utilisés	Ethambutol (E) Délamanide (Dlm) Pyrazinamide (Z) Imipénème-cilastatine (Ipm-Cln) ou méropénem (Mpn) Amikacine (Am) ou Streptomycine (S) Ethionamide (Eto) ou Prothionamide (Pto) Acide-para-aminosalicyclique (PAS) Pretomanide (Pa)

❖ **Médicaments du Groupe A**

Les médicaments du groupe A sont fortement recommandés dans le protocole de traitement de la TB-R sauf en cas de contre-indication. Il s'agit de la moxifloxacine ou de la levofloxacine, de la bédaquiline et de la linézolide.

- **La Moxifloxacine (Mfx)** ayant les activités bactéricide et stérilisante les plus puissantes, elle est recommandée dans le régime court standard des MDR. Elle fait partie du groupe des fluoroquinolones et se présente sous forme de comprimés de 400 mg. Son absorption est diminuée avec l'administration concomitante d'antiacides, de vitamines ou de minéraux. Elle est généralement bien tolérée, quelques effets indésirables peu sévères d'intolérance gastro intestinale, d'insomnie, d'agitation ou rarement de vertiges peuvent être observés. Bien que rarement observés, les effets indésirables plus sévères comme des tendinites et des troubles cardiaques avec prolongement de l'intervalle QT doivent être surveillés
- **La Levofloxacine (Lfx**) a comme la Mfx des activités bactéricides et stérilisantes puissantes. Elle fait partie de la famille des fluoroquinolones et se présente sous forme de comprimés sécables de 250 mg, 500 mg et 750 mg. La Lfx est généralement bien tolérée avec des effets indésirables peu sévères et une cardiotoxicité moindre que la Mfx.
- **La Bédaquiline (Bdq)** est un nouveau médicament de la famille diaryl quinoléine inclus depuis 2014 dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS et est disponible au niveau de Global Drug Facility (GDF). C'est une molécule essentielle dans la composition des régimes thérapeutiques de la TB-résistante. Il se présente sous forme de comprimé de 100 mg. La Bdq a une forte activité bactéricide et une demi-vie de 5 à 6 mois. Ses effets indésirables sont nombreux. Les effets indésirables les plus fréquents sont gastro-intestinaux (nausée, vomissement, douleur abdominale…). Les effets indésirables cardiaques avec prolongement de QT sont rares, mais ils peuvent être sévères et être à l'origine de syncopes et de décès brutaux surtout si la Bdq est utilisée avec d'autres médicaments qui prolongent le QT (clofazimine, quinolones, délamanide).
- **Le Linézolide (Lzd)** : Ce médicament se présente sous forme de comprimé à 600 mg. Il a une bonne activité bactéricide, mais ses effets indésirables à type de thrombocytopénie, leucopénie et d'anémie peuvent être graves et potentiellement mortels. D'autres effets indésirables peuvent être observés à type d'intolérance gastro intestinale, d'acidose lactique, de neuropathie périphérique ou de névrite optique pouvant entrainer une cécité (arrêt immédiat et remplacement dès le moindre signe). Il existe par ailleurs des interactions médicamenteuses avec

les antidépresseurs (IMAO, ISRS, fluoxétine). Le Lzd est contre-indiqué en cas de neuropathie périphérique.

❖ **Médicaments du Groupe B**

Les médicaments du groupe B constituent un second choix dans la composition des régimes de traitement de la TB-R. Ce groupe est composé de la clofazine, de la cyclosérine ou de la térizidone.

- **La Clofazimine (Cfz)** : elle se présente sous la forme de gélules ou de comprimés à 50 mg et 100 mg. Son action bactéricide est faible mais en raison de son action stérilisante, la Cfz joue un rôle important pour le raccourcissement du régime thérapeutique de la TB-R. Elle est bien tolérée, excepté parfois, la survenue d'une décoloration ou d'un obscurcissement de la peau. Le risque de prolongement de l'intervalle QT semble exister de manière rare.
- **La Cyclosérine (Cs) ou Terizidone (Trd)** La Cs se présente sous forme de gélule de 250 mg. Elle a un effet bactériostatique et bactéricide modéré. Elle est donnée chez l'adulte selon son poids à la dose de 500 à 750 mg par jour à diviser en deux prises (une seule prise si bien tolérée), avec une supplémentation en vitamine B6 (50 mg de B6 pour 250 mg de Cs). Les effets indésirables sont essentiellement des troubles neurologiques et psychiques : céphalées, troubles du sommeil, agressivité, dépression, confusion, vertiges, agitation, anxiété, somnolence diurne, neuropathie périphérique. Plus rarement elle peut être à l'origine de troubles psychiatriques sévères avec idées suicidaires et exceptionnellement d'un syndrome de Stevens Johnson.

❖ **Médicaments du Groupe C**

Ces médicaments sont utilisés uniquement dans les cas où un schéma de traitement avec au moins 4 médicaments suffisamment efficaces ne peut être composé autrement.

- **Ethambutol (E)** : bactériostatique, l'éthambutol se présentant sous forme de comprimés à 100 mg et 400 mg. Il est utilisé dans le traitement de seconde ligne car un certain nombre de souches multirésistantes sont encore sensibles à l'éthambutol. Les effets indésirables sont rares mais une névrite optique (0,5%) peut survenir.
- **Delamanide (Dlm)** : Le Delamanide est un nitroimidazolé recommandé par l'OMS depuis octobre 2014 dans la prise en charge de la TB-R. Il a des propriétés bactéricides et probablement stérilisantes et est donné comme complément pour le traitement de la TB-R. La

surveillance régulière de l'ECG est nécessaire car il pourrait entrainer un prolongement de l'espace QT. Le Dlm est contre-indiqué en cas d'hypo albuminémie (Inférieur à 2,8g/dl).

- **Le Pyrazinamide (Z)** : un certain nombre de bacilles avec résistance à R et H sont aussi résistants au pyrazinamide, mais les tests de sensibilité au Z sont généralement peu fiables. En raison de son action stérilisante, le pyrazinamide est ajouté systématiquement aux médicaments essentiels pour constituer le régime thérapeutique standard court des TB-R. Il se présente sous forme de comprimés à 400 mg. Il est généralement bien supporté en dehors d'effets indésirables mineurs à type de douleurs articulaires qui peuvent survenir.

- **Imipenème-cilastatin ou Meropenème (Imp-cln ou Mpm)** : Ils ont un effet bactéricide élevé. Ils sont injectables par voie veineuse et doivent être utilisés avec Amoxicilline-acide clavulanique pour potentialiser leur effet thérapeutique. Les effets indésirables généraux sont : diarrhée, vomissement, douleur abdominale, … Une attention particulière doit être accordée sur l'asepsie lors de leur administration pour minimiser les infections.

- **Amikacine ou Streptomycine (Am ou S)** : l'Amikacine et la Streptomycine ont une activité bactéricide puissante mais faible action stérilisante. Elles se présentent sous forme de poudre de 1 g pour la S qui doit être dissoute dans de l'eau distillée pour l'injection et sous forme de solution injectable dosée à 500 mg ou 1 g pour l'Am. Les effets indésirables doivent être soigneusement surveillés au cours du traitement. Am ou S seront utilisées si on a la preuve de leur sensibilité et qu'on soit capable d'assurer le suivi rigoureux des effets indésirables (ototoxicité, néphrotoxicité, troubles électrolytiques, …). L'amikacine est préférée à la streptomycine, qui est utilisée uniquement lorsque l'amikacine n'est pas disponible ou en cas de résistance confirmée à celle-ci.

Le risque de perte auditive est le plus fréquent (d'environ 8% chez les adultes et de 10% chez les enfants). Ce risque augmente avec la dose cumulative totale et la durée du traitement d'agents injectables de première et de deuxième ligne qui ont un impact profond sur la qualité de vie en particulier chez les enfants, en affectant l'acquisition du langage et la capacité d'apprendre à l'école.

- **Ethionamide / Prothionamide (Eto/Pto)** : Faiblement bactéricides, ces antibiotiques se présentent sous forme de comprimés à 250 mg. Ils sont souvent mal tolérés surtout au début du traitement en raison d'effets indésirables digestifs à type de nausée, vomissement et/ou de diarrhée. Ils ont une résistance partielle croisée avec Isoniazide.

- **Acide para aminosalicylique (PAS)** : Il a une activité bactéricide et stérilisante faible et est utilisé comme complément dans la prise en charge de la TB-R. Il présente plusieurs effets

indésirables à type de douleur abdominale, nausées, diarrhée, hypothyroïdie, etc. Ces effets sont potentialisés en cas d'association avec l'Eto/Pto).

- **Isoniazide** : Dans un grand nombre de cas la résistance à H des souches MR est de niveau faible, et dans ces cas l'isoniazide à haute dose est efficace. En raison de sa grande activité bactéricide et de sa très bonne tolérance l'isoniazide à haute dose est ajouté comme médicament complémentaire pour le traitement court des TB-MR. Il se présente sous forme de comprimés à 100 mg et à 300 mg. Les effets indésirables sont essentiellement à type de neuropathie périphérique et plus rarement de troubles hépatiques.
- **Pretomanide** : est un médicament nitroimidazooxazine qui inhibe la synthèse de l'acide mycolique. Cela conduit à une formation défectueuse de la paroi cellulaire, provoquant finalement la mort des cellules bactériennes. Il est actif contre M. tuberculosis réplicatif et non réplicatif. Il se présente sous forme de comprimés à 200 mg. Il n'est administré pas chez les enfants de moins de 15 ans. Les effets indésirables sont essentiellement à type de troubles hépatiques.

II.4. Protocole thérapeutique de la TB-MR

La Côte d'Ivoire a adopté le protocole de traitement court de 9 mois depuis les recommandations de l'OMS du 12 Avril 2016. Ces recommandations ont connu des modifications et sont en faveur d'un régime court entièrement oral contenant de la Bédaquiline.

Ce protocole est le suivant :

4-6 Bdq[6]-[Mfx]-Eto-Hh-Cfz-E-Z-/5[Mfx]-Cfz-E-Z

Tableau III : **Régime pour un traitement complètement oral de la TBMR contenant de la Bédaquiline**

	Durée du traitement								
Produits	**1er mois**	**2ieme Mois**	**3ieme Mois**	**4ieme Mois**	**5ieme Mois**	**6ieme Mois**	**7ieme Mois**	**8ieme Mois**	**9ieme Mois**
Bédaquiline (Bdq)									
Ethionamide (Eto)									
Isoniazide (H)									
Moxifloxacine (Mfx)									
Clofazimine (Cfz)									
Ethambutol (E)									
Pyrazinamide (Z)									

Ce régime comprend deux phases :

- une phase intensive de 4-6 mois avec 7 médicaments antituberculeux
- et une phase de continuation de 5 mois avec 4 médicaments antituberculeux.

La phase intensive est de 4 mois mais est prolongée à 5 ou 6 mois en cas de non conversion des frottis à la fin du 4^{e} ou du 5^{e} mois.

Quelle que soit la durée de la phase intensive, la phase de continuation dure 5 mois.

La bédaquiline est utilisée pendant 6 mois quelle que soit la durée de la phase intensive.

Les 7 antituberculeux du régime thérapeutique sont administrés quotidiennement sauf la bédaquiline, qui, après 2 semaines de prises quotidiennes, s'administre 3 fois par semaine pendant 22 semaines.

Les tableaux suivants donnent les régimes de traitement et posologie selon les tranches d'âge et de poids.

Tableau IV: Régime court de la TB-MR/RR pour adulte et enfant de 30 kg et plus.

Régime de traitement			
1ère phase		**2ème phase**	
14 premiers jours du traitement	**3ème à la 16 ème semaine**	**5ème au 6ème mois**	**7ème au 9ème mois**
Bdq-Mfx-Eto-Cfz-E-Z-Hhd avec Bdq 4 cp/jour (2cp matin et 2cp soir)	Bdq-Mfx-Eto-Cfz-E-Z-Hhd avec Bdq 2cp 3 fois par semaine (Exemple: lundi, mercredi, vendredi)	Bdq-Mfx-Cfz-E-Z avec Bdq 2cp 3 fois par semaine (Exemple: lundi, mercredi, vendredi)	Mfx-Cfz-E-Z

Tableau V: Dosage quotidien des médicaments utilisés dans le régime court en fonction du poids chez l'adulte et l'enfant de 30 kg et plus

Produits	Poids (en kg)			
	<40	40-54	55-70	>70
Bédaquiline cp 100 mg	4cp /j pendant 2 semaines ensuite 2cp/j 3fois/ semaine pendant 22 semaines			
Moxifloxacine cp 400mg	1	2	2	2
Ethionamide cp 250mg	2	2	3	4
Isoniazide cp 300mg	1	1 et 1/2	2	2
Clofazimine cp 100mg	0.5	1	1	1
Ethambutol cp 400mg	1 et 1/2	2	3	3 et ½
Pyrazinamide cp 400mg	2	2 et 1/2	3	4

II.5. Critères d'éligibilité

Ce régime court entièrement oral est indiqué pour les patients dépistés TB-MR/RR remplissant les conditions suivantes :

- absence de résistance confirmée aux fluoroquinolones et/ou à la bédaquiline ;
- absence de contact avec un patient ayant une TB pharmacorésistante avec résistance aux fluoroquinolones et /ou à la bédaquiline ;
- jamais (ou traité moins de 1 mois) avec des FQ et /ou à la bédaquiline ;
- absence de prolongement du QT ou d'un autre risque identifié au cours du bilan initial pouvant compromettre l'issue du traitement.

Le test de LPA 2^{e} ligne effectué par le laboratoire central sur l'échantillon initial de chaque patient dépisté TB-RR/MR permet de déterminer rapidement la résistance aux fluoroquinolones, à la Bédaquiline et au linézolide.

II.6. Patients non éligibles au protocole court oral

Les patients TB-MR/RR suivants ne sont pas éligibles au régime court entièrement oral

- Patients ayant une tuberculose résistante aux fluoroquinolones et/ou à la bédaquiline
- Patients intolérants à l'un des médicaments utilisés dans le protocole court oral
- Patients en situation d'échec ou de rechute du protocole court oral

Le test LPA 2ème ligne doit être effectué le plus rapidement possible quand on suspecte un échec du protocole court oral.

Ces patients TB-MR/RR non éligibles au traitement court entièrement oral, seront référés aux services de PPH pour recevoir un protocole long individualisé de 18 à 20 mois.

Le choix des produits sera basé sur l'histoire du malade (médicaments déjà pris) et sur le résultat des tests de sensibilité disponibles.

Ce protocole comprendra au moins 4 médicaments efficaces et sera composé selon les modalités ci-après :

Tous les médicaments du groupe A et au moins 1 médicament du groupe B pour débuter le traitement avec au moins 4 médicaments efficaces. De sorte à avoir au moins 3 agents inclus dans le reste du protocole après arrêt de la Bédaquiline.

Si le régime ne peut être composé uniquement de médicaments du groupe A et B, alors on complétera avec les agents du groupe C.

Ce protocole comprendra une phase intensive de 6 à 8 mois.

Un régime de 6 à 9 mois composé de bédaquiline, pretomanide et linézolide (BPal) peut être proposé aux patients présentant une TB-MR/RR avec une résistance aux fluoroquinolones qui n'ont jamais été exposés à la Bédaquiline et au linezolide.

II.7. Traitements d'appoint

- **Corticothérapie**

L'utilisation de corticostéroïdes est recommandée en cas d'insuffisance respiratoire sévère ou d'atteinte du système nerveux central.

On utilise la prednisone en débutant par une dose de 1mg/kg puis en réduisant graduellement la posologie journalière de 10 mg par semaine lorsqu'une cure plus longue est indiquée.

Au-delà de quinze jours de corticothérapie il faut appliquer les mesures adjuvantes d'une corticothérapie au long cours.

On administre souvent en début de traitement des corticostéroïdes injectables lorsqu'une réponse plus rapide est nécessaire.

- **Chirurgie**

Certains patients présentant des lésions pulmonaires localisées peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical en plus du traitement antituberculeux spécifique.

Ces cas particuliers sont discutés au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire et la décision est prise par le Comité technique de la TB-MR/RR.

II.8. Organisation des soins

II.8.1. Principes

Le traitement médicamenteux de la TB-MR/RR répond à des principes fondamentaux qu'il convient de respecter pour garantir son efficacité. Ces principes sont les suivants:

- initier rapidement le traitement chez tout patient dépisté TB-MR/RR ;
- respecter le régime thérapeutique pour le traitement de la TB-MR/RR en vigueur en Côte d'Ivoire ;
- adapter les posologies des médicaments au poids du malade et tenir compte de toute variation de poids durant le traitement ;
- débuter tous les médicaments avec la posologie journalière normale administrée en une seule fois ;
- tenir compte des contre-indications majeures pour chaque patient;
- administrer les médicaments tous les jours durant toute la durée du traitement ;
- assurer un traitement directement observé (TDO) par un personnel de santé tout au long du traitement. Chaque prise est systématiquement reportée sur la fiche de traitement du malade ;
- rechercher systématiquement les effets indésirables et les prendre en charge de façon adéquate afin de soulager le malade, d'éviter les interruptions du traitement, et de prévenir les complications et les décès dus aux effets indésirables graves ;
- envisager une hospitalisation devant l'apparition d'effets indésirables graves, en cas d'altération de l'état général ou de toute autre complication pouvant engager le pronostic vital.
- proposer systématiquement le test de dépistage du VIH au malade et initier le traitement antirétroviral dans un délai de deux semaines en cas co-infection TB-MR/RR-VIH ; indépendamment du taux de CD4.

II.8.2. Traitement de la tuberculose multirésistante de l'enfant

L'enfant présente généralement une TB-MR primaire transmise par un cas index souffrant d'une TB-MR dans son entourage.

Les enfants atteints de TB-MR sont traités par le protocole thérapeutique court avec les mêmes médicaments que les adultes.

Les dernières recommandations sont en faveur d'un régime court entièrement oral contenant la bédaquiline si possible.

Aucun antituberculeux de 2e ligne n'est absolument contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent.

D'une manière générale, la posologie des médicaments antituberculeux doit être déterminée en fonction du poids corporel.

Une surveillance mensuelle du poids est donc importante afin de réajuster la dose au fur et à mesure que l'enfant grandit.

Les posologies des médicaments sont les suivantes :

Tableau VI : Posologies recommandées chez l'enfant et l'adolescent pour les médicaments antituberculeux de seconde ligne

Médicaments	Posologie
Isoniazide	10-15 mg/kg/jour
Ethambutol	15 mg/kg/jour
Pyrazinamide	15 mg/kg/jour
Prothionamide	15-20 mg/kg/jour
Moxifloxacine	7,5-10 mg/kg/ jour (maximum 400 mg/ jour)
Clofazimine	1,5-3 mg/kg/jour (maximum 100 mg : en pratique utiliser les comprimés/gélules à 50 mg et/ou donner les comprimés/gélules un jour sur deux pour adapter les doses)
Bédaquiline	Poids supérieur ou égal à 30 kg : 400 mg par jour pendant 2 semaines puis 200 mg/jour 3 fois par semaine pendant 22 semaines Poids entre 15 et 29 kg : 200 mg par jour pendant 2 semaines puis 100 mg/jour 3 fois par semaine pendant 22 semaines

Le traitement doit être précédé du bilan complet et accompagné d'une surveillance rigoureuse.

La prise en charge de la TB-MR de l'enfant et de l'adolescent doit se faire au cas par cas en tenant compte de l'âge de l'enfant ou de l'adolescent et au mieux en collaboration avec les services de PPH et de pédiatrie.

Tableau VII : Régime court de la TB-MR/RR pour enfant de moins de 30 kg

Groupes d'âges	**Régime de traitement**			
	1ère phase		**2e phase**	
	14 premiers jours du traitement	**3e à la 16e semaine**	**5e au 6e mois**	**7e au 9e mois**
< 3 ans	Lfx-Pto-Cfz-E-Z-Hhd		Lfx-Cfz-E-Z	
3 à < 6 ans	Dlm-Lfx-Pto-Cfz-E-Z-Hhd		Dlm-Lfx-Cfz-E-Z	Lfx-Cfz-E-Z
≥ 6 ans	Bdq-Lfx-Pto-Cfz-E-Z-Hhd avec Bdq à administrer chaque jour selon les posologies	Bdq-Lfx-Pto-Cfz-E-Z-Hhd avec Bdq à administrer 3 fois par semaine (lundi, mercredi, vendredi) selon les posologies	Bdq-Lfx-Cfz-E-Z avec Bdq à administrer 3 fois par semaine (lundi, mercredi, vendredi) selon les posologies	Lfx-Cfz-E-Z

<u>Tableau VIII</u> : Posologies des médicaments du régime court de traitement de la TB-MR/RR chez l'enfant de moins de 30 kg

Médicament	**Poids en kg**						
	3-4,9	**5-7,9**	**8-9,9**	**10-12,9**	**13-17,9**	**18-23,9**	**24-29,9**
Clofazimine 50 mg gel	1 (2 fois/ semaine)	1 (3 fois/ semaine)	1 (3 fois/ semaine)	1	1	1	
Clofazimine 100 mg gel							1
Ethambutol 100 mg cp	1	1	2	2	3		
Ethambutol 400 mg cp						1	1+½
Isoniazide 100 mg cp	½	1	1	1+½	2	3	3
Levofloxacine 100 mg cp	½+¼	1+¼	2				
Levofloxacine 250 mg cp	¼	½	½+¼	1	1+¼	1+½	2
Prothionamide 250 mg cp	¼	½	½	1	1	1+½	2
Pyrazinamide 400 mg cp	¼	½	½+¼	1	1+½	2	2+½

Note sur la levofloxacine

- La posologie est de 15-20 mg/kg.
- Envisager de diviser la levofloxacine en 2 doses (matin et soir) chez les enfants de moins de 5 ans.

NB : Adapter la posologie des antituberculeux de seconde ligne selon le poids trouvé à chaque visite de contrôle.

Tableau IX: Posologies de la Bédaquiline et de la Delamanide chez l'enfant de moins de 15 ans

Médicament	Formulation	Tranche de poids (kg)							Commentaires
		5-6	7-9	10-15	16-23	24-30	31-34	>34	
Bédaquiline	100 mg cp	-	-	-	2 cp/jour pendant 2 semaines, ensuite 1 cp 3 fois/semaines pendant 22 semaines		4 cp/jour pendant 2 semaines, ensuite 2 cp 3 fois/semaines pendant 22 semaines		Seulement chez les patients de plus de 5 ans (dose plus faible chez les 15–29 kg; dose plus élevée chez les >29 kg)
Delamanide	50 mg cp	Enfants pesant moins de 20 kg : expérience très limitée (utilisation « off-label »), consulter un expert au cas par cas. • Enfants pesant entre 20 et 34 kg : un comprimé de 50 mg deux fois par jour. • Enfants pesant plus de 34 kg : utiliser la posologie des adultes, c'est-à-dire deux comprimés de 50 mg deux fois par jour.							

II.8.3. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

II.8.3.1. Bilan initial

Tableau X : Examens du bilan initial

Frottis et culture des échantillons
Tests de sensibilité de 1ere et de 2 » ligne
ECG (avant traitement et 1 semaine après le début du traitement)
Audiogramme
Poids
Radiographie pulmonaire
NFS
Créatininémie

Enzymes hépatiques (ASAT et ALAT)
TSH
Test VIH
Test de grossesse
Glycémie

L'électrocardiogramme (ECG) est obligatoire avant de commencer le traitement, il sera refait systématiquement au cours de la première semaine après la mise au traitement pour s'assurer que l'intervalle QT n'est pas prolongé (> 500 ms).

Si l'ECG de départ montre un intervalle QT corrigé (QTc) supérieur à 500 ms, la moxifloxacine ne peut pas être donnée et sera remplacée par la lévofloxacine à forte dose (25 mg/kg/jour, soit 5 cp à 250 mg pour un patient de 40-55 kg et 6 cp pour un patient de 55-70 kg)

Il sera refait plus tard en cas de suspicion clinique d'une complication cardiaque (en particulier de trouble du rythme cardiaque).

II.8.3.2. Suivi bactériologique

Le suivi bactériologique des patients sera fait chaque mois par la microscopie.

Une culture sera effectuée à la fin du 2e mois, à la fin du 5e mois, à la fin du 6e mois, à la fin du 7e mois et à la fin du 9e mois.

- Si à la fin du 4e mois de traitement l'examen du frottis est négatif, le malade passe à la phase de continuation.
- Si à la fin du 4e mois de traitement l'examen du frottis est positif, la phase intensive est poursuivie jusqu'à négativation de cet examen pendant un maximum de 2 mois.

Si à la fin du 6e mois de traitement la bacilloscopie est toujours positive, le clinicien évaluera l'état clinique du malade, l'évolution de sa charge bacillaire et le résultat de la culture du 5e mois s'il est disponible pour décider de la conduite à tenir : passage à la phase de continuation ou déclaration d'échec et prescription d'un autre régime thérapeutique.

Uun crachat sera collecté et envoyé au laboratoire central pour culture et tests de sensibilité.

Un LPA de 2e ligne sera effectué afin de détecter une éventuelle résistance aux fluoroquinolones à la Bedaquiline et au Linezolide.

Le malade est à nouveau convoqué tous les 6 mois pendant 24 mois après la fin de son traitement pour évaluer s'il ne présente pas de rechute.

Un crachat est collecté pour examen microscopique et culture.

II.8.3.3. Suivi clinique et bilans complémentaires

Le suivi clinique sera mensuel avec prise de poids.

La posologie des médicaments sera réajustée en fonction de la prise de poids.

Les examens complémentaires de suivi sont résumés dans le tableau ci- dessous.

Tableau XI : Bilans complémentaires de suivi

Suivi/Evaluation	Fréquence
Evaluation clinique, poids	Tous les mois
Frottis et cultures (crachat du matin)	Frottis tous les mois Culture à la fin de M2, fin M5, Fin M6, fin M7 et fin M9
Audiogramme	M2, M4 et en cas de troubles auditifs identifiés cliniquement
Poids	Tous les mois
Créatininémie	M2, M4
Glycémie	Pour les patients diabétiques : tous les mois pendant la phase intensive (M4) puis tous les 3 mois pendant la phase d'entretien
NFS	M0
TSH	M3, M6, M9
Enzymes hépatiques	M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6
Radiographie pulmonaire	M9 (à la fin du traitement)
ECG	S1, S2, M1

II.8.3.4. Gestion des effets indésirables

Les effets indésirables sont systématiquement recherchés par le prestataire de soins lors de la prise quotidienne des médicaments et par le médecin lors des consultations.

Tout effet secondaire doit être documenté avec précision et le malade sera référé au médecin si sa prise en charge dépasse les capacités du prestataire de soins.

Tous les effets indésirables doivent être systématiquement notés dans le dossier des patients et gradués de 1 à 4 selon l'Echelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables chez l'adulte ».

Les effets indésirables graves sont très rares : hépatite sévère, réactions cutanées bulleuses à type de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell.

Il est impératif de les signaler au PNLT et au centre de pharmacovigilance afin d'établir la responsabilité des antituberculeux.

La fiche de pharmacovigilance doit être systématiquement renseignée en cas d'effets indésirables et acheminée au PNLT selon la procédure nationale.

Les principaux effets secondaires avec le médicament responsable et la conduite à tenir sont décrits dans le

tableau ci-dessous.

<u>Tableau XII</u> : Conduite à tenir devant les effets indésirables des médicaments de 2ième ligne

Effets secondaires	**Origines suspectées**	**Stratégies de management Suggérés**	**Commentaires**
Effets tératogènes	**Pto, Km**	Pto devrait être évitée pendant la grossesse et peut être remplacée par le PAS Km devrait être évitée pendant la grossesse (voir Chapitre IV.3.2)	Contrairement à ce qui est souvent dit, la capréomycine a le même risque d'ototoxicité fœtale que la Km
Neuropathies périphériques	**H** **Lzd**	Donner la pyridoxine, 100-200 mg/jour En cas de non réponse, donner 25mg/j d'amitryptine le soir (dose maximale 150mg/j en trois prises). Carbamazepine 100-400mg x2/j (avec suivi des transaminases).	
Hypo-acousie/acouphènes	**Km**, Cm, **Am**	. En cas d'hypoacousie initiale (degré 1 ou plus), remplacer la kanamycine par le linezolide (600mg par jour) . En cas de troubles auditifs mineurs, donner la Km en doses intermittentes (3fois/semaine) si la négativation du frottis n'est pas encore intervenue. . Retirer les aminoglycosides immédiatement en cas de troubles auditifs majeurs si cela ne compromet pas le protocole thérapeutique. . En cas d'hypoacousie de degré 2	Effet irréversible Les patients ayant déjà reçu des aminoglycosides peuvent présenter des hypo-acousies en début de traitement. Les troubles auditifs devront être recherchés par audiométrie

		ou 3 après la fin du traitement prendre l'avis audioprothésiste pour envisager l'appareillage	
Symptômes psychotiques	H, Mfx, Pto **Cs**	. Arrêter le médicament suspect pour une courte période (1-4 semaines) Jusqu'à ce que les désordres soient contrôlés. . Contrôler la créatinine car une fonctionnalité rénale compromise peut faire augmenter les concentrations sériques de Cs. . Prendre l'avis d'un psychiatre	Très rares avec les médicaments du régime court La Cs est le médicament le plus suspect
Dépression	H, Mfx **Cs**	. Arrêter le médicament suspect pour une courte période (1-4 semaines) . Contrôler la créatinine . Si des symptômes persistent, donner un traitement antidépresseur . Prendre l'avis d'un psychiatre	Très rares avec les médicaments du traitement court La Cs est le médicament le plus suspect
Hypothyroïdisme	Pto PAS	. Commencer le traitement à la thyroxine si TSH >1,5 fois la normale ..Prendre l'avis d'un endocrinologue	Effet très rare réversible à la fin du traitement

Nausées et vomissements	**Pto**, Cfz, H, E, Z PAS, Bdq	. Manger avant la prise des médicaments (30 minutes avant) pour Prévenir nausées et vomissements . Si vomissement donner un antiémétique (métoclopramide) 30 à 45 minutes avant le TDO . Si les vomissements persistent malgré le métoclopramide, et que l'on peut assurer le TDO le soir, fractionner la dose de prothionamide : donner la moitié le matin et la moitié le soir . Si ce n'est pas possible le TDO le soir et/ou si les vomissements persistent, donner de l'ondansétron (Zophren®) 2mg à 8 mg 30minutes avant la prise des médicaments	
Gastrite	**Pto** PAS	. Manger avant la prise des médicaments Donner des antiacides : oméprazole 20-40mg le soir, ou 2h avant, ou 3h après la prise des médicaments	Rechercher un antécédent d'ulcère gastro-duodénal
Diarrhée	Pto **PAS**	. Encourager le patient à supporter une légère diarrhée . Encourager la prise de liquides . Traiter une diarrhée non compliquée (sans sang dans les selles et sans fièvre) avec lopéramide 4 mg, suivi de 2mg après chaque émission de selles jusqu'à un maximum de 10mg/24h	

		. Contrôler K+ et l'état d'hydratation si la diarrhée est sévère.	
Hépatotoxicité	**Z, H**, Pto E,Mfx Bdq	. Si ALAT, ASAT< 5 fois la norme et pas d'ictère, continuer le traitement et traiter nausée et vomissement . Si ALAT, ASAT > 5 fois la norme et/ou ictère, arrêter tout le traitement et évaluer les transaminases toutes les semaines . Si transaminases reviennent à 2 fois la norme, réintroduire les médicaments les moins hépatotoxique (Km,E,Mfx,Cfz), contrôler les transaminases, puis introduire les autres médicaments dans cet ordre : Pto, H et Z . Si la réintroduction conduit à la reprise des signes d'hépatotoxicité, éliminer le médicament suspect	Eliminer les autres causes potentielles d'hépatite. Les antécédents hépatiques doivent être soigneusement analysés pour trouver l'agent causal
Toxicité rénale	**Km** **Cm, Am**	. Suivre la créatinine et les électrolytes chaque semaine . Hydratation adéquate . Si clearance de la créatinine < 30ml/min : donner la Km 2-3 fois par semaine à 12-15mg/kg, donner E et Z 3fois/semaine. . En cas d'augmentation de la créatinine malgré la réduction de la dose à 2-3fois/semaine, arrêter l'injectable et le remplacer avec Lzd	Risque plus élevé en cas de prolongation de la phase intensive

Hypokaliémie	**Km** **Cm, Am**	. Supplémentation en K+ (200 mg à libération lente) . Donner aliments riches en K+ (bananes, oranges, tomates, chocolat) . Contrôler l'hydratation . Contrôler le magnésium et corriger l'hypomagnésémie si <1,5mEq/l (si impossible, donner gluconate de magnésium 1000mg 2 fois par jour) . Spironolactone 25mgmg/j dans les cas réfractaires	. Risque de prolongement du QTc (Contrôler l'ECG) . Les pertes d'électrolytes sont réversibles après l'arrêt de l'injectable
Prolongement de l'espace QTc	**Mfx** Bdq,Dmd	. Contrôler potassium, magnésium et calcium et maintenir un niveau normal d'électrolytes. . Si QTc <500ms, continuer la Mfx (ou Bdq ou Dmd) et contrôler l'ECG une fois par semaine . Si QTc ≥ 500ms remplacer Mfx par Lfx à 25 mg/kg/j et considérer l'arrêt de Bdq et/ou Dmd	Répéter l'ECG pour confirmer le prolongement
Tendinite (tendon d'Achille)	**Mfx** FQ(tous)	. Donner des anti-inflammatoires non stéroïdiens : ibuprofène 600mg 3 fois/j . Laisser reposer l'articulation . Si inflammation importante, arrêter Mfx et la remplacer par Lzd ou Bdq	Rare chez les patients TBMR La rupture du tendon d'Achille est plus probable chez les diabétiques et chez les personnes âgées
Troubles de la vision des couleurs/Baisse de l'acuité visuelle	**E** **Lzd**	. Perte de vision de couleurs (couleur verte d'abord) test d'ishihara. . Arrêter immédiatement E (ou Lzd) . Référer le patient à un	Grave et irréversible si l'arrêt des médicaments n'est pas immédiat

		ophtalmologiste	
Arthralgies	**Z**	. Traiter avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens : ibuprofène 600 mg 3fois par jour . Laisser reposer l'articulation	Les arthralgies diminuent avec le temps, même sans traitement. L'acide urique peut-être élevé avec le Z
Aplasie médullaire	**Lzd**	. Arrêter Lzd immédiatement en cas d'aplasie médullaire sévère (degré) . Envisager la transfusion sanguine en cas d'anémie sévère . Donner Lzd à 300mg (au lieu de 600mg) en cas de résolution de l'aplasie et contrôler l'hémogramme	Eliminer les causes d'anomalie hématologique non liées au médicament
Eruptions cutanées, démangeaisons, réactions allergiques	**Cfz** Tout médicament	. En cas de sècheresse de la peau, utiliser les crèmes hydratantes . Traiter par un antihistaminique (dyphénidramine 25-50mg avant la prise des médicaments). . Pommades à base de corticoïdes . Prednisolone à faible dose(10-20mg/j) si pas d'amélioration . Arrêter le médicament seulement en cas d'évolution vers une toxidermie	La Cfz donne une coloration rouge de la peau qui disparait en fin de traitement Tous les médicaments peuvent être responsables de troubles cutanés

II.8.3.5. Résultats de traitement

Les résultats du traitement sont classés selon les définitions suivantes :

- **Guéri** patient TB-RR/MR qui a achevé le traitement bien mené conformément aux recommandations nationales sans signe d'échec et chez qui au moins trois cultures consécutives à au moins 30 jours d'intervalle ont été négatives après la phase intensive.

- **Traitement achevé** patient TB-RR/MR qui a achevé son traitement bien mené conformément aux recommandations nationales sans signe d'échec mais rien n'indique qu'après la phase intensive, au moins trois cultures aient été réalisées à au moins 30 jours d'intervalle avec des résultats négatifs.
- **Décès** patient TB-RR/MR décédé pour une raison quelconque durant le traitement TB-MR.
- **Abandon du traitemen**t patient TB-RR/MR dont le traitement TB-MR a été interrompu pendant deux mois consécutifs ou plus quelle qu'en soit la raison.
- **Echec du traitement** le traitement de la TB-RR/MR a échoué si :

▪ une culture est positive à partir de la fin du 6ème mois de traitement ; ou

▪ le frottis est positif à partir de la fin du 6ème mois de traitement sans décroissance de la richesse bacillaire du frottis et sans amélioration clinique du patient, ou

▪ il apparaît une résistance acquise aux fluoroquinolones ou aux médicaments injectables de 2ème ligne en cours de traitement, ou

▪ le clinicien décide de remplacer 2 médicaments ou plus ou d'arrêter définitivement le traitement à cause de réactions indésirables.

- **Non évalué,** patient TB-RR/MR chez qui le résultat du traitement est inconnu pour une quelconque raison.
- **Rechute**, patient qui a été traité pour TB-RR/MR, a été déclaré « guéri » ou « traitement achevé » et qui revient avec une tuberculose bactériologiquement confirmée associée à une résistance à la rifampicine.
- **Prise en charge des patients hospitalisés pour tuberculose multirésistante** : tous les patients diagnostiqués pour une tuberculose multirésistante bénéficient, après un bilan prétherapeutique (audiogramme, électrocardiogramme, urée, créatininémie, transaminasémie) de traitement gratuit d'antituberculeux de seconde ligne avec une modalité de suivi bien codifiée. Le traitement est disponible et dispensé par les CAT et les CDT des services de référence. Ils sont admis ou réadmis en cas de décompensation automatiquement dans les services pneumo-phtisiologie quel que soit le lieu du diagnostic ou de suivi. Après un examen clinique, un traitement selon l'urgence est initié en fonction de la probabilité du diagnostic dans l'attente du bilan paraclinique réalisé (prélèvement sanguin et radiologie). Le traitement adéquat est ensuite administré en fonction de l'atteinte viscérale associée à la tuberculose.

PARTIE 2 :

NOTRE ETUDE

I. METHODOLOGIE

I.1. MATERIEL ET METHODE

I.1.1. Lieu de l'étude

Notre étude s'est déroulée dans les deux services de Pneumo-phtisiologie (PPH), deux centres de référence de la ville d'Abidjan au sein du CHU de Treichville et CHU de Cocody en plus des Centres Antituberculeux(CAT) de la ville d'Abidjan, ceux de Yopougon, Abobo, Adjamé, Treichville et Koumassi qui sont des centres très fréquentés de notre capitale économique.

Les CAT sont habilités à diagnostiquer, dispenser et à faire le suivi des cas de TBMR. Les centres de référence peuvent mener les mêmes activités dans certaines situations mais en général transfèrent les malades vers les CAT proches du lieu d'habitation des cas de TBMR pour une bonne adhésion au traitement. De plus les centres de références reçoivent les cas de TBMR en cas de décompensation de la maladie quel que soit la cause.

I.1.2. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude muticentrique, de cohorte rétrospective, transversale et analytique.

I.1.3. Période d'étude :

La période d'étude s'étendait du 01 janvier 2016 au 31 Décembre 2022, soit 07 ans.

I.1.4. Population de l'étude

- **Critères d'inclusion**

  Ont été inclus dans l'étude tous les dossiers des enfants diagnostiqués TBMR des deux sexes, âgés de 0 à 15 ans suivis dans les sites de l'étude.

- **Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus les patients de 0 à 15 ans qui ont un dossier incomplet ou inexploitable.

- **Echantillonnage**

Nous avons procédé à un recueil exhaustif, l'étude étant rétrospective prenant en compte tous les malades répondants aux critères d'inclusion sur la période étudiée.

I.1.5. Recueil des données

- **Outil de recueil :**

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'enquête standardisée pour chaque patient.

- **Les paramètres colligés :**

Pour tout patient inclus, les paramètres suivants ont été colligés :

Données sociodémographiques

- Sexe
- Age
- Statut scolaire
- Provenance

Antécédents

- Vaccin BCG
- Tuberculose antérieure
- Diagnostic topographique de la tuberculose antérieure
- Résultat du traitement de la tuberculose antérieure
- Contage tuberculeux
- Statut VIH

Données cliniques et paracliniques

- Motifs de consultation
- Signes fonctionnels et physiques
- Bilan paraclinique
- Diagnostic retenu

Données thérapeutiques et évolutives

- Protocole thérapeutique
- Effets secondaires
- Devenir des patients

I.1.6. Définition des variables

- La tuberculose multirésistante (TBMR) est la résistante simultanée du bacille tuberculeux à la rifampicine et l'isoniazide.
- Décès : était considéré décédé, tout patient tuberculeux multirésistant vivant et décédé durant son hospitalisation quel qu'en soit la cause.
- Observance : prise régulière du médicament en présence d'un membre de la famille ou un agent communautaire

- Traitement directement observé : prise du médicament antituberculeux devant un agent de santé ou un membre de la famille sensibilisé
- Guéri : patient TB-RR/MR qui a achevé le traitement bien mené conformément aux recommandations nationales sans signe d'échec et chez qui au moins trois cultures consécutives à au moins 30 jours d'intervalle ont été négatives après la phase intensive.
- Traitement terminé : patient TB-RR/MR qui a achevé son traitement bien mené conformément aux recommandations nationales sans signe d'échec mais rien n'indique qu'après la phase intensive, au moins trois cultures aient été réalisées à au moins 30 jours d'intervalle avec des résultats négatifs.
- Echec du traitement : le traitement de la TB-RR/MR a échoué si une culture est positive à partir de la fin du 6ème mois de traitement ; ou le frottis est positif à partir de la fin du 6ème mois de traitement sans décroissance de la richesse bacillaire du frottis et sans amélioration clinique du patient, ou il apparaît une résistance acquise aux fluoroquinolones ou aux médicaments injectables de 2ème ligne en cours de traitement, ou le clinicien décide de remplacer 2 médicaments ou plus ou d'arrêter définitivement le traitement à cause de réactions indésirables.

I.1.7. Saisie des données

Le masque de saisie a été réalisé avec le logiciel CSPro 6.2, le traitement de texte s'est fait avec Microsoft Word 2013. La réalisation des graphiques s'est faite à l'aide du logiciel Excel 2013.

I.2. ANALYSE STATISTIQUE

Dans un premier temps au plan descriptif, les variations catégorielles ou qualitatives ont été exprimées par leur effectif et en pourcentage et les variations continues ou quantitatives en moyenne, écart-type ou médiane avec l'étendue. Il s'agissait des variables en rapport avec les données sociodémographiques, cliniques et évolutives. Une description simple des différentes variables étudiées a été réalisée. La courbe de survie est déterminée selon la méthode Kaplan-Meier. Les patients décédés seront comparés à ceux vivants. Dans un deuxième temps, nous avons procédé à une étude analytique. Il s'agissait de l'analyse entre la prévalence de TBMR et les différentes caractéristiques de l'échantillon par la régression logistique. Un seuil de significativité de 5% a été utilisé. Toutefois ont été inclues dans la régression logistique, les variables qui ont eu une valeur de $p \leq 0,2$ lors de l'analyse bivariée. Sachant que les variations catégorielles ont été comparées par un test de Khi2 ou de Fischer si approprié. Les variables

continues ont été comparées par un test de Student ou de Mann et Whitney en cas de distribution non Gaussienne.

I.3. ASPECT ÉTIQUE ET RÉGLÉMENTAIRE

S'agissant d'une étude réalisée à partir des dossiers des patients, le consentement libre et éclairé n'a pas été requis. Nous avons eu accès aux différents dossiers avec l'autorisation des chefs de service concernés. Les données ont été traitées en respectant l'anonymat et la confidentialité des patients.

II. RESULTATS

II.1. DONNEES GENERALES

Procédure de sélection

Sur la période d'étude concernée, 2752 patients ont été diagnostiqués pour tuberculose multirésistante dans les CAT et les services de PPH d'Abidjan.

Les patients adultes diagnostiqués pour la tuberculose multirésistante étaient au nombre de 2706 tandis que le nombre d'enfant diagnostiqué pour cette même pathologie était de 46 patients soit 1,67%.

Nous avons retenu les 46 dossiers des enfants.

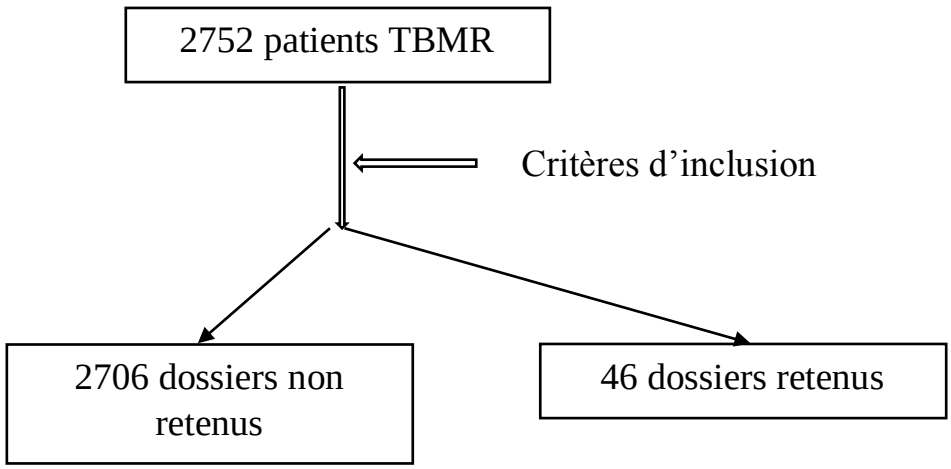


Figure 2 : **diagramme de flux des TBMR**

II.2. DONNEES SOCIODEMOGRAPIQUES

II.2.1. Age

Tableau XIII: **Répartition des malades selon les tranches d'âges**

n= 46

TRANCHES D'AGES	EFFECTIFS	POURCENTAGE (%)
29j-2 ans	**4**	**8,69**
>2-5 ≤ans	**6**	**13,04**
> 5-12< ans	8	17,39
≥12-15 ≤ ans	28	60,86
TOTAL	46	100

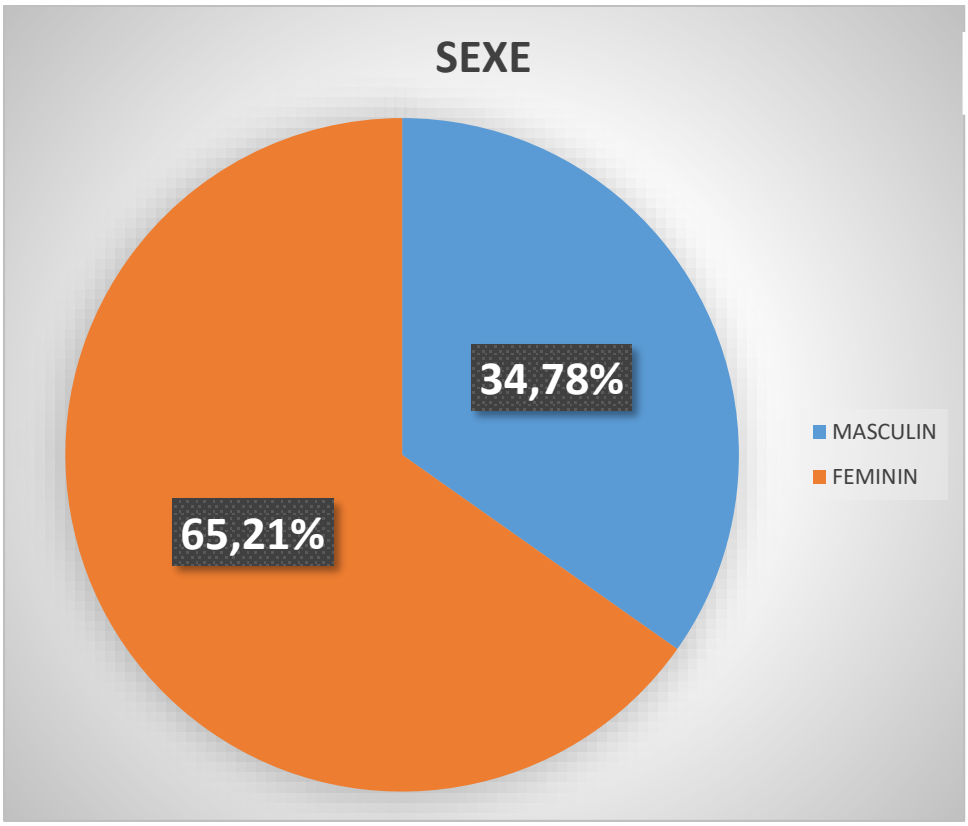
- Moyenne d'âge : 93,85 mois (7,82 ans), Ecart-type : 60,56 mois (5,04 ans)

  Age minimum = 12 mois (01 an)

  Age maximum = 180 mois (15 ans)

- Les patients dont l'âge était compris entre 12 et 15 ans, prédominaient dans la population d'étude, soit 60,86%.

II.2.2. Sexe



n=46

***Figure3*: Répartition des malades selon le sexe**

Le sexe féminin représentait 65,21% avec un sex-ratio Homme/Femme de 0,53

II.2.3. Statut scolaire

***Tableau XIV*: Répartition des patients selon le statut scolaire**

n=46

STATUT SCOLAIRE	EFFECTIFS	POURCENTAGE
Maternelle	2	4,34
Primaire	7	15,21
Secondaire	30	65,21
Non scolarisé	7	15,21
Total	46	100

Dans la population d'étude, 65,21% des malades étaient au secondaire. Le taux de patients scolarisés dans notre population d'étude était de 84,79%.

II.2.4. Provenance

Tableau XV **: Répartition des malades selon la provenance**

PROVENANCE	EFFECTIFS	POURCENTAGE
ABOBO	10	21,73
YOPOUGON	10	21,73
COCODY	7	15,21
ADJAME	5	10,86
KOUMASSI	4	8,69
PORT BOUET	3	6,52
ANYAMA	2	4,34
TREICHVILLE	2	4,34
ATTECOUBE	1	2,17
MARCORY	1	2,17
ALEPE	1	2,17
TOTAL	46	100

Les patients provenaient majoritairement de d'Abobo, de Yopougon et de Cocody avec respectivement 21,73% , 21,73% et 15,21%.

II.3. ANTECEDANTS MEDICAUX

II.3.1. Vaccin BCG

Sur les 46 dossiers répertoriés aucun des patients avaient un statut vaccinal précisé.

II.3.2. Antécédent de tuberculose

Tableau XVI **: Répartition des patients selon l'antécédent de tuberculose et la tranche d'âge**

n=46

	29 J - 02 ANS	**> 2 - 5 ≤ ANS**	**> 5 - 12 < ANS**	**≥ 12 - 15 ≤ ANS**
OUI	**1**		**3**	**10**
NON	**2**	**6**	**7**	**16**
NP		**1**		

L'antécédent de tuberculose était prédominant chez les patients dont l'âge était compris entre 12 et 15 ans, 10 patients de cette tranche d'âge avaient un antécédent de tuberculose.

II.3.3. Forme de la tuberculose antérieure

Tableau XVII **: Répartition des patients selon la forme de la tuberculose antérieure**

n= 13

FORME DE TUBERCULOSE	EFFECTIF	POURCENTAGE
PULMONAIRE	12	92,3
EXTRA PULMONAIRE	1	7,69
TOTAL	13	100

Sur les 46 patients de notre étude, seulement 13 avaient un antécédent de tuberculose. Chez ces 13 patients, la forme pulmonaire était retrouvée dans 92,3% de cas contre 7,69% de cas de tuberculose extra pulmonaire.

II.3.4. Evolution sous traitement lors de l'épisode antérieur de tuberculose

n= 13

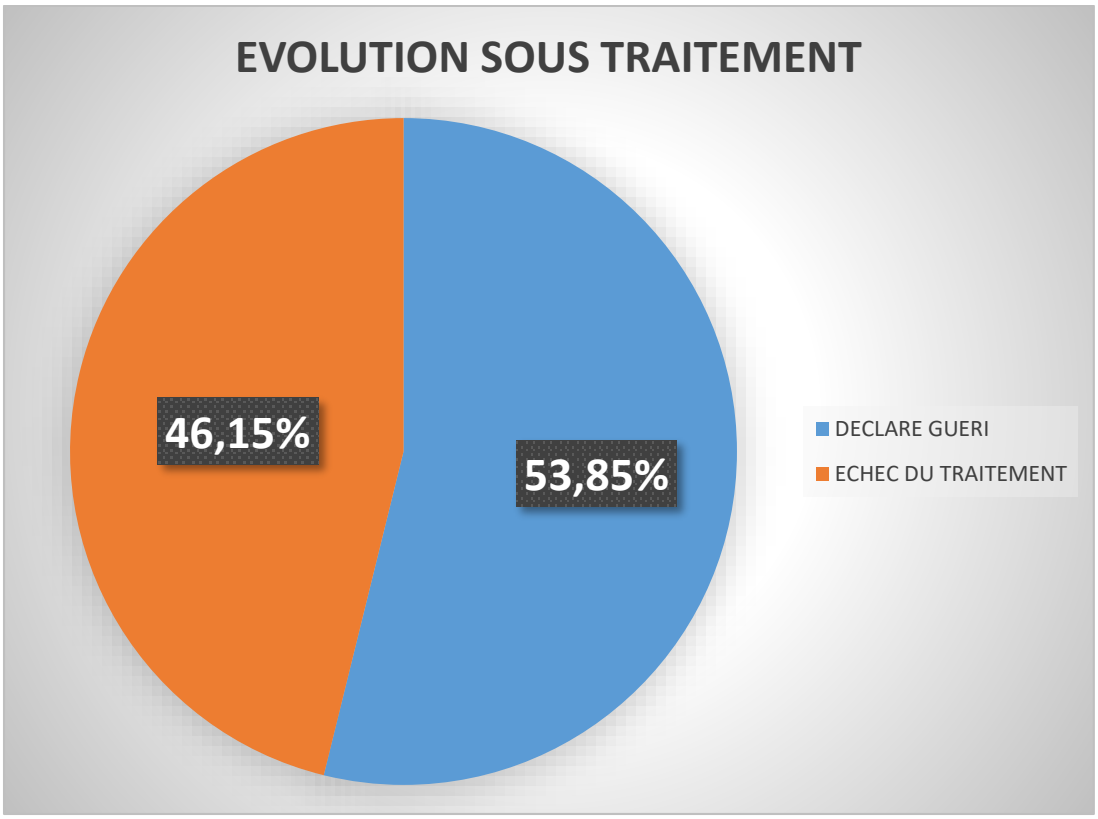


Figure 4 **: Répartition des patients selon l'évolution sous traitement lors de l'épisode antérieur de tuberculose**

Les 13 patients qui avaient une tuberculose antérieure ont reçu un traitement antituberculeux dont 53,85% déclarés guérir contre 46,15% échec du traitement.

II.3.5. Tuberculose dans l'entourage

Tableau XVIII **: Répartition des patients selon l'existence de la tuberculose dans l'entourage**

n=46

TUBERCULOSE DANS L'ENTOURAGE	EFFECTIFS	POURCENTAGE
FAMILIAL	1	2,17
NON PRECISEE	45	97,83
TOTAL	46	100

La notion de tuberculose dans l'entourage n'était pas précisée chez 45/46, soit 97,83%. 01 cas de tuberculose familial était retrouvé dans l'entourage.

II.3.6. Statut VIH

n=46

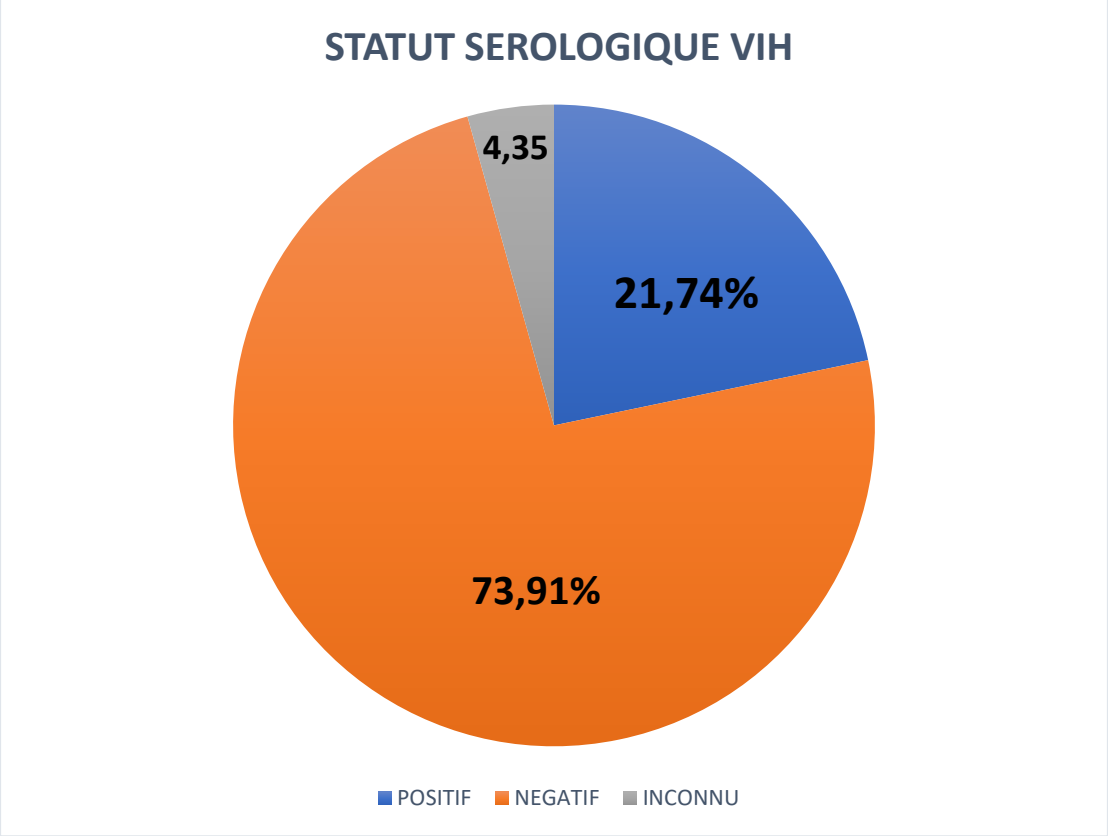


Figure 5 **: Répartition des patients selon le statut VIH**

Dans la population d'étude, 34 (73,91%) des patients étaient séronégatifs ; 10 (21,74%) des patients étaient séropositifs.

II.3.8. Traitement ARV

***Tableau XIX*: Répartition selon la mise sous traitement ARV ou non**

n=10

TRAITEMENT ARV	EFFECTIF	POURCENTAGE
OUI	0	0
NON	10	100
EFFECTIF	10	100

Sur les 46 patients de notre étude, 10 étaient séropositifs. Aucun de ces 10 patients n'était sous traitement ARV.

II.4. DONNEES CLINIQUES ET DIAGNOSTIC

II.4.1. Motif de consultation

n=46

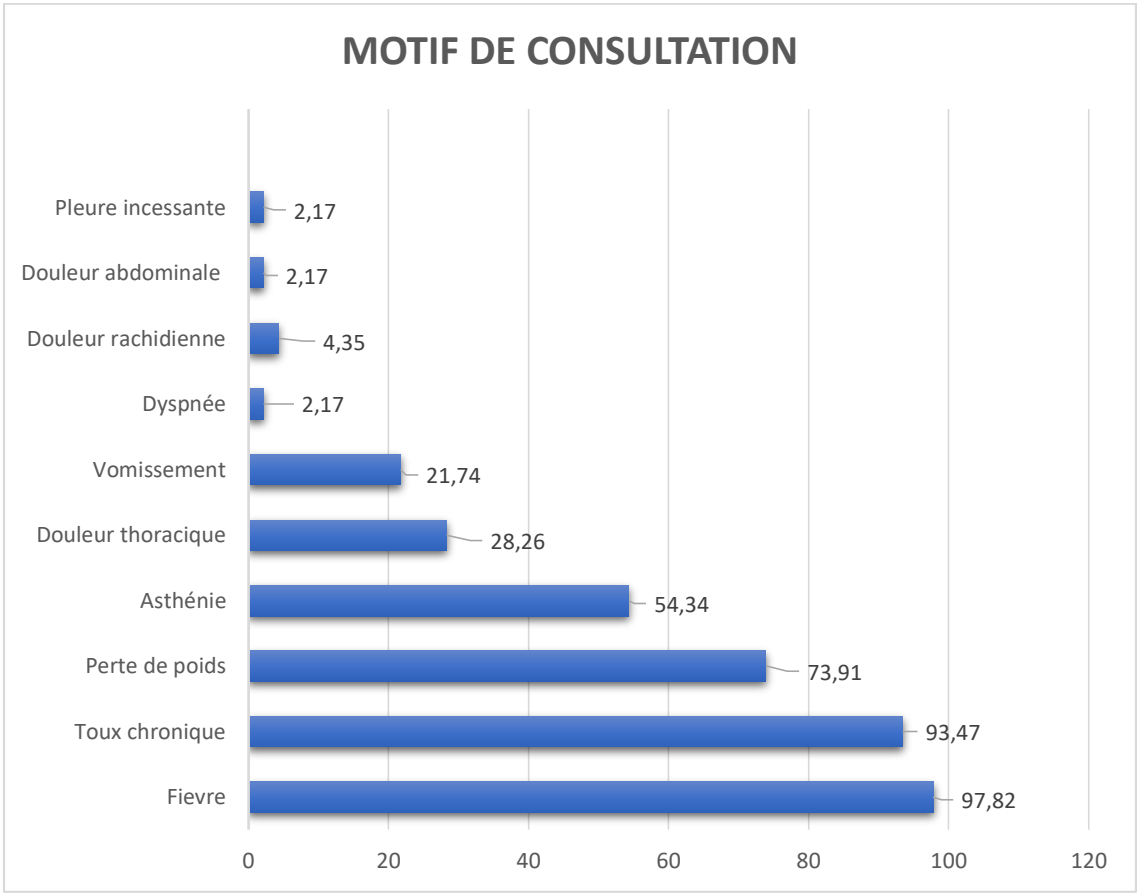


Figure 6 **: Répartition selon le motif de consultation**

La fièvre était rapportée dans 97,82% suivis de la toux chronique (93,47%) et de la perte de poids (73,91%). Un patient peut avoir présenté un ou plusieurs motifs de consultation.

II.4.2. Examen pleuro pulmonaire

L'examen pleuro pulmonaire avait été réalisé chez les 46 patients de notre étude.

- **Fréquence respiratoire**

Tableau XX **: Répartition des patients selon la fréquence respiratoire** **n=46**

FREQUENCE RESPIRATOIRE (FR)	EFFECTIF	POURCENTAGE
normale	38	82,61%
supérieure à 20 cycles/min	7	15,22%
supérieure à 60 cycles/min	1	2,17%
TOTAL	46	100

Dans la population d'étude, 82,61% des patients avaient une fréquence respiratoire normale.

II.4.8 DIAGNOSTIC DE LA TBMR RETENU EN FONCTION DE LA LOCALISATION

Tableau XXI : **Répartition des patients selon le diagnostic de la TBMR retenu en fonction de la localisation**

n=46

LOCALISATION	EFFECTIF	POURCENTAGE
Parenchyme pulmonaire	43	93,48
Vertèbre	2	4,35
Péritoine	1	2,17
Plèvre	0	0
Neuro méningée	0	0
TOTAL	46	100

Dans la population d'étude 93,48% des patients avaient une tuberculose pulmonaire multirésistante

Tableau XXII : **Répartition des patients selon la forme de la TBMR et des tranches d'âge**

n=46

	TBMR PULMONAIRE	MAL DE POT	TBMR PERITONEALE	TBMR PLEURALE	TBMR NEUROMENINGEE
29 J - 02 ANS	4				
> 2 - 5 ≤ ANS	6				
> 5 - 12 < ANS	7		1		
≥ 12 - 15 ≤ ANS	26	2			

La forme pulmonaire de la TBMR était la plus retrouvée chez les patients dont l'âge était compris entre 12 et 15

II.5 DONNEES THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIVES

II.5.1 Traitement directement observé

n=46

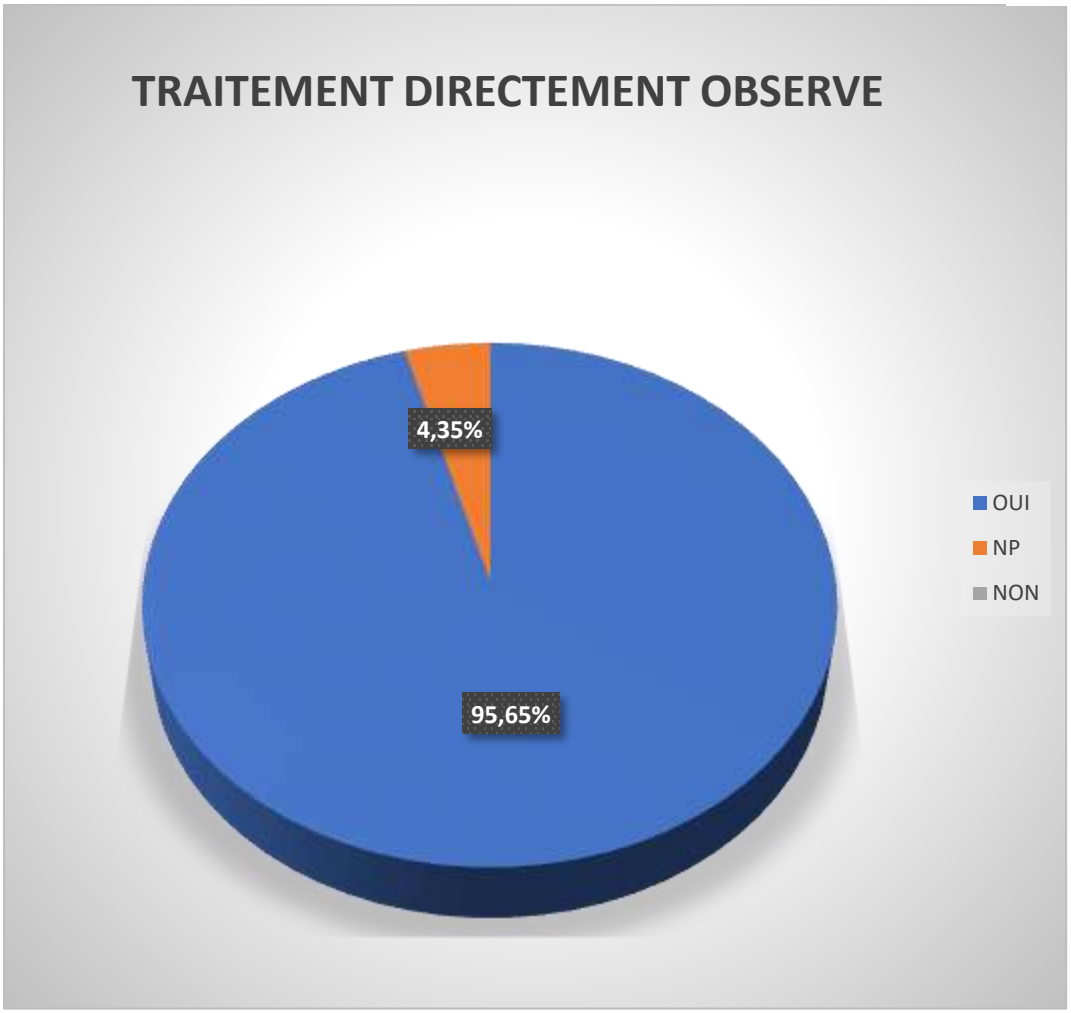


***Figure 7*: Répartition des patients selon le TDO**

- Dans la population d'étude 95,65% des patients avaient un traitement directement observé (TDO)

II.5.2 Durée du traitement

Tableau XXIII **: Répartition des patients selon la durée du traitement** **n=46**

DUREE DU TRAITEMENT	FORME DE LA TBMR	EFFECTIF		POURCENTAGE
09 mois	Pulmonaire	41	42	91,30%
	Péritonéale	1		
12mois	Rachidienne	1		2,17%
15 mois	Rachidienne	1		2,17%
20 mois		0		0%
24 mois		0		0%
NP		2		4,35%
TOTAL		46		100%

Dans notre population d'étude, 42/46, soit 91,30% des patients avaient un protocole de 09 mois. Pour les 04 autres cas, deux(02) cas d'atteinte rachidienne étaient traités sur 12 et 15 mois et pour les 02 cas restants, la durée du traitement n'était pas précisée.

II.5.3 Effets indésirables

n=46

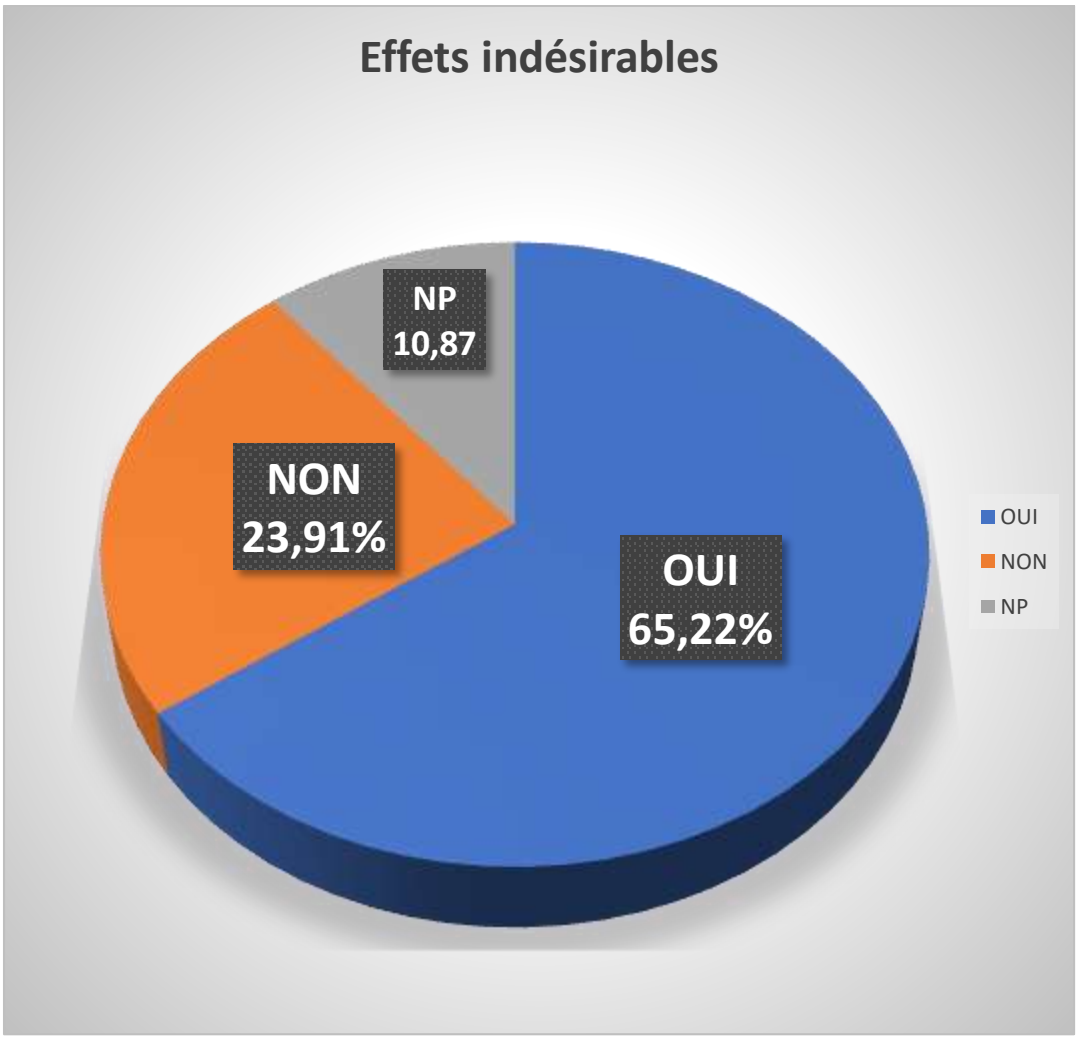


Figure 8 **: Répartition des patients selon les effets indésirables**

Sur les 46 patients, 30 patients soit (65,22%) avaient au moins un effet indésirable dû au traitement.

II.5.4 Type d'Effets indésirables

***Tableau XXIV*: Répartition des patients selon le type d'effets indésirables**

n=30

TYPES EFFETS INDESIRABLES	FREQUENCE	POURCENTAGE
Trouble digestif	29	96,67
Trouble auditif	12	40
Trouble neurologique	5	16,67
Arthralgie	3	10
Palpitation	1	3,33
Prurit	1	3,33

- Les troubles digestifs avaient été rapportés dans 96,67% suivis des troubles auditifs (40%) et des troubles neurologiques (16,67%).
- Un patient peut avoir présenté un ou plusieurs effets indésirables.

II.5.5. Effets indésirables selon les tranches d'âges

Tableau XXV **: Répartition des patients selon le type d'effets indésirables et la tranche d'âge**

n=30

	29 J - 02 ANS	**> 2 - 5 ≤ ANS**	**> 5 - 12 < ANS**	**≥ 12 - 15 ≤ ANS**
Trouble digestif	**2**	**3**	**6**	**18**
Trouble auditif		**1**	**3**	**9**
Trouble neurologique			**2**	**1**
RHUMATO (ARTHRALGIE)				**3**
CARDIO(PALPITATION)				**1**
DERMATO (PRURIT)			**1**	
Trouble rénal				
Trouble hépatique				

Les effets indésirables étaient prédominants chez les patients dont l'âge était compris entre 12 et 15 ans, 18 patients de cette tranche d'âge avaient des troubles digestifs.

II.5.6 Evolution sous traitement

Tableau XXVI **: Répartition des patients selon l'évolution sous traitement**

n=46

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT	EFFECTIF	POURCENTAGE
Guérison	20	43,48
Traitement terminé	16	34,78
Décédé	5	10,87
PDV	4	8,7
Transféré	1	2,17
Échec	0	0
TOTAL	46	100

Le taux de succès thérapeutique était de 78,26% avec 43,48% de guérison et 34,78% de traitement terminé. Les décès étaient observés chez 5 patients (10,87%). Les perdus de vue et transféré étaient observés respectivement chez 4 patients (8,7%) et 1 patient (2,17%)

II.5.6 Délai entre début du traitement et décès

Tableau XXVII **: Répartition des patients selon le délai entre début du traitement et du décès**

n=5

DELAI ENTRE DEBUT DU TRAITEMENT ET DECES	EFFECTIF	POURCENTAGE
≤ 14jours	1	20
> 14jours	3	60
NP	1	20
TOTAL	5	100

Chez les patients décédés entre la date du début de traitement et le décès, un délai de plus de 14 jours était rétrouvé chez 60% d'entre eux.

III- Etude analytique

III.1. Analyse des données de survie

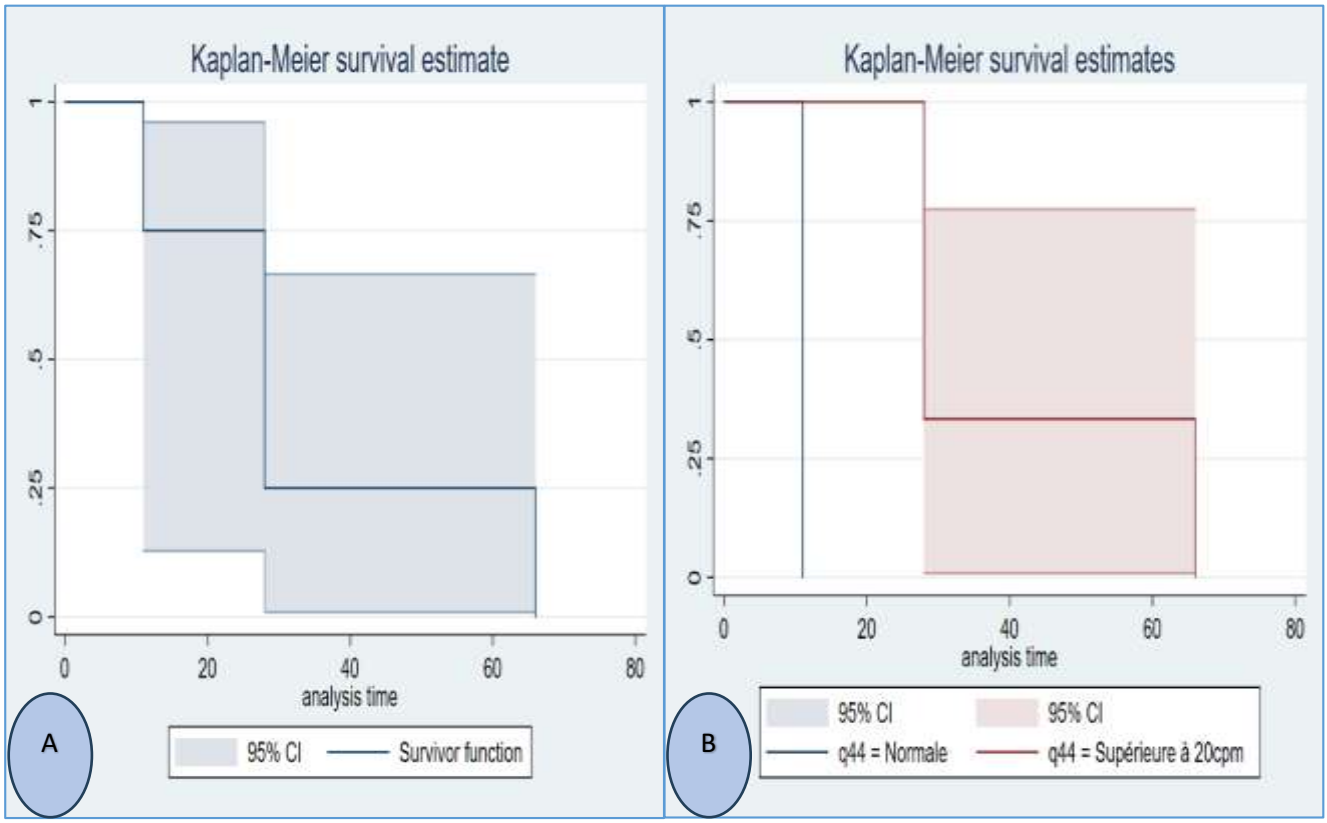


Figure 9: Courbe de survie globale (A) et en fonction de la fréquence respiratoire (B)

La durée moyenne de survie pour les patients décédés après leur mise sous traitement était de 33,25J ± 23,25 avec des extrêmes de 11 et 66 jours. Le taux de survie globale était respectivement de 75% et 50% à 10 jours et à 28 jours de traitement.

Par ailleurs, dans notre étude, la probabilité de ne pas décéder pour des patients TBMR qui ont une fréquence respiratoire normale, lorsqu'ils sont mis sous traitement est quasiment de 100% avant le 10ème jour.

III.2. Analyse bivariée

Il s'agit de croisement de la variable « décédé » avec chaque variable de l'étude. Le seuil de significativité étant ≤ 0,05. Ainsi trois (03) variables sont significatives.

Tableau XXVIII: Facteurs de risques associés au décès

Libellé de variables	***p*-value**
Sueur nocturne	0.0881
Fréquence respiratoire > 20	**0.0002**
Adénopathie	**0.0052**
IDR à la tuberculine	**0.0052**
Résultat frottis	0.1895
Traitement directement observé (TDO)	0.0805
Effet secondaire	0.1207
Troubles auditifs	0.0866

En analyse bivariée, la fréquence respiratoire (p=0.0002), la présence ou non d'une adénopathie à l'examen clinique (p=0.0052), le résultat de l'IDR à la tuberculine selon qu'il soit positif ou négatif (p=0.0052) étaient indépendamment associés aux risques de décès des enfants atteints d'une tuberculose multirésistante quelques soit le siège.

III.3. Analyse multivariée

Le tableau XXIX présente en analyse multivariée, les facteurs de risques associés au décès des enfants atteints de TBMR.

Procedure : Pour l'analyse multivariée, toutes les variables ayant une p-value ≤ 0,2 sont retenues pour l'étude. Ainsi, comme l'indique le tableau ***XXVIII*** ci-dessus, huit (08) variables dont trois (03) sont significatives ont été retenues pour l'analyse multivariée.

Tableau XXIX : Facteurs de risques associés à la TBMR de l'enfant

Facteurs à l'admission	**Analyse bivariée**	**Analyse multivariée**	
	***p*.value**	**OR [IC à 95%]**	***p*.value**
Sueur nocturne	0.0881	0.02 [0.00 - 1,30]	0.065
Fréquence respiratoire	**0.0002**	-	-
Normale	-	**Réf.**	-
Supérieure à 20cpm	-	**39.10** [2.16 - 707.49]	**0.013**
Supérieure à 60cpm	-	0.00 [0.00 - x]	0.998
Adénopathie	**0.0052**	-	-
IDR à la tuberculine	**0.0052**	-	-
Résultat frottis	0.1895	2.52 [0.66 - 9.59]	0.175
Traitement directement observé (TDO)	0.0805	7.93 [0.88 - 71.39]	0.065
Effet secondaire	0.1207	-	-
Troubles auditifs	0.0866	-	-

Cependant, après ajustement en analyse multivariée, seule la fréquence respiratoire supérieure à 20 cpm (FR>20cpm) était un facteur de risque (OR : 39.10 ; IC95% [2.16 - 707.49]) associés au décès des enfants atteints d'une tuberculose multirésistante quelques soit le siège. Ainsi, dans notre étude, toute chose étant égale par ailleurs, le risque qu'un enfant TBMR décède serait 39 fois plus élevé lorsque sa fréquence respiratoire est supérieure à 20cpm par rapport à celui dont la fréquence respiratoire est normale.

III. DISCUSSION

III.1. Originalité, Difficultés et limites de l'étude

L'originalité de ce travail réside dans le fait qu'il soit à notre connaissance, sous réserve d'études en cours, une étude princeps à identifier les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et évolutives de la tuberculose multirésistante de l'enfant à Abidjan.

Cependant, au cours de cette étude, nous avons rencontré des difficultés inhérentes aux études rétrospectives telles que :

-Des dossiers de patient identifiés dans le registre d'admission, et non retrouvés dans les archives et vice-versa

-Des dossiers-patients avec des variables pertinentes mal ou non renseignés comme les cas contacts, le vaccin de la BCG, etc…

-Le manque d'archiviste de profession et la disposition anarchique des dossiers médicaux dans le local des archives ont rendu difficile le dépouillement des dossiers.

Malgré ces limites cette étude nous a permis d'obtenir des données sur les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et évolutives de la tuberculose multirésistante de l'enfant à Abidjan.

III.2. Données épidémiologiques

- **âge**

L'âge moyen des patients était de 93,85 mois (7,82 ans) avec des extrêmes de 12 mois (1 an) et 180 mois (15 ans). Les tranches d'âge de de 12 à 15 (60,86%) et de 5 à 12 ans (17,39%) étaient les plus représentées.

Bakayoko-Yeo et al [10] rapportaient une moyenne d'âge de 15 ans avec des extrêmes de 6 ans et 17 ans dans son étude sur l'épidémiologie de la tuberculose multiresistante chez l'enfant en Côte d'Ivoire avec respectivement 47,83% dans la tranche d'âge de plus de 15 ans et 43,48% dans la tranche d'âge de 10 à 15 ans .

L'étude rétrospective au Pérou de **DROBAC et al** portant sur 38 enfants atteints de TB-MR, retrouvait un âge moyen de 11 ans avec des extrêmes de 2 ans et 14 ans **[26].**

Dans l'étude réalisée à Conakry par **Diallo BD et al** portant sur 10 enfants atteints de TB-MR, la moyenne d'âge était 13 ans avec des extrêmes de 8 mois et 15 ans **[27].**

SHAAF et al [28], dans leur travail portant sur le suivi des enfants en contact avec des adultes atteints de TBMR, une moyenne d'âge de 27,5 mois était retrouvée.

Avant l'âge de 5 ans, l'enfant se contamine surtout dans le cercle familial. A partir de 5 ans, l'enfant sort du cadre familial et multiplie ses contacts avec le milieu extérieur (voisinage immédiat, école maternelle ou primaire). Ce qui accroit le risque d'exposition à la tuberculose [**29]**. Dans notre étude, La notion de tuberculose dans l'entourage n'était pas précisée chez 45/46, soit 97,83% due à la non-mention de cette variable dans le dossier-patient; 01 cas de tuberculose familiale était notifié et provenait de l'entourage.

Il est aussi démontré que le risque de développer la tuberculose après exposition au BK n'est pas le même pour tous. En effet, dans l'entourage d'un sujet crachant du BK, 50% des enfants de moins de 1 an vont développer une tuberculose, et 25% environ des enfants de moins de 5 ans. Chez l'adolescent, le risque peut varier de 15 à 25% en raison des grandes variations d'exposition **[29]**.

- **Sexe**

La population de notre étude était constituée majoritairement d'enfants de sexe féminin (65,21%) avec un sex ratio de 0,53. Cette nette prédominance féminine est retrouvée dans des études ivoirienne et péruvienne avec respectivement 61% et 55% **[10,26].**

Ces résultats diffèrent de ceux de **SATTI et al [27]** où le sexe masculin représentait 53 % de l'effectif avec un sex ratio de 1,11.

La répartition des cas de tuberculose selon le sexe n'a pas grande valeur en pédiatrie, cela en raison du risque de contamination qui est le même dans le contexte familial africain **[29]**.

Il ressort de l'analyse de notre étude, et à l'image des constats faits dans les études précitées **[10,26]** que la TB-MR est fréquente chez les enfants de plus de 10 ans et de sexe féminin.

III.3. les manifestations cliniques de la tuberculose multirésistante de l'enfant

La symptomatologie clinique était essentiellement faite des signes classiques de la tuberculose et identique aux signes retrouvés chez l'adulte. Les signes d'imprégnation tuberculeuse (fièvre 97,82%, perte de poids 73,91%, asthénie 54,34%, sueur nocturne 43,47%), une toux chronique 93,47%, une douleur thoracique 28,26%. **M.I. Ibrahim et al [8]** trouvaient la fièvre et l'altération de l'état général chez tous leurs patients, ils trouvaient également la toux chronique (92%), la douleur thoracique (67%) et dyspnée (42%). Quant à **Sp Chan et al [30],** eux retrouvaient la fièvre à 75% et une tachypnée à 33%.

Cette variation des données pourrait s'expliquer par la méconnaissance des signes de la tuberculose chez les patients et leur entourage et parfois par la difficulté chez les enfants de moins de 05 ans d'être précis dans la description des manifestations cliniques présentées.

Les signes physiques étaient dominés par le syndrome de condensation pulmonaire (vibration vocale augmentée 60,87%, submatité 50%, matité 13,04% et des sibilants 39,13%). On notait également une douleur rachidienne 4,35%, déformation rachidienne 4,35% et ascite 2,17%. Ces signes étaient en rapport avec l'atteinte prédominante des poumons mais aussi des localisations extra pulmonaire de cette tuberculose. Ces résultats étaient comparables à ceux de **Karnami [31]**.

III.4. les modalités therapeutiques et évolutives de tuberculose multirésistante de l'enfant

- **Données thérapeutiques**

Dans notre population d'étude, 42/46, soit 91,30% des patients avaient un protocole de 09 mois. Pour les 04 autres cas, deux(02) cas d'atteinte rachidienne étaient traités sur 12 et 15 mois et pour les 02 cas restants, la durée du traitement n'était pas précisée.

Selon les données de la littérature, les enfants atteints de TBMR sont traités d'une manière similaire aux adultes atteints de TBMR et les durées optimales de leur traitement ne sont pas connues **[32,33].** Il est recommandé un traitement plus court chez les enfants atteints de maladie non extensive **[32].**

Selon l'étude **de Bakayoko-Yéo et al [10]**, la Côte d'Ivoire à l'instar de 9 autres pays africains, s'était inscrite dans une étude observationnelle multicentrique portant sur l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un protocole court de 9 mois avec l'appui de l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR). C'est ainsi que

tous les enfants ont bénéficié du protocole thérapeutique court de 9 mois de tuberculose multirésistante en vigueur en Côte d'Ivoire avec un prolongement à 12 mois et 15 mois. Cette étude a permis la disponibilité de médicaments antituberculeux de seconde ligne constituant le protocole court de 9 mois depuis novembre 2013. Selon le même auteur **[10],** Tous les enfants confirmés TB-MR ont reçu le seul protocole thérapeutique disponible. Deux enfants ont bénéficié d'une adaptation du régime court. En effet, en raison du manque de la disponibilité des examens de suivi bactériologique **[10]**.

- **Données évolutives**

Le taux de succès thérapeutique était de 78,26% avec 43,48% de guérison et 34,78% de traitement terminé. Les décès étaient observés chez de 5 patients (10,87%). Les perdus de vue et transféré étaient observés respectivement chez 4 patients (8,7%) et 1 patient (2,17%).

ACHAR et **al** au karakalpakstan rapportaient un succès thérapeutique (traitement terminé sans incident) d'un enfant traité par le protocole thérapeutique court **[34]**.

Ces résultats favorables sont conformes à ceux rapportés dans la littérature pour des durées de traitement plus longues **[26, 27,35].**

DROBAC [26] au Pérou rapportait un succès thérapeutique de 90% et pour une durée de 18 à 24 mois de traitement avec un minimum de 12 mois.

MOORE [35] en Afrique du sud rapportait un succès thérapeutique de 69,5% pour une durée moyenne de 22 mois de traitement.

SATTI [27] au Lesotho rapportait un succès thérapeutique de 88% pour une durée 18 à 24 mois de traitement.

Les données des taux de succès thérapeutique fournies par les études avec les protocoles thérapeutiques longs [**26, 27,35]** sont également retrouvées dans notre travail (78,26%).

La mortalité était 10,87% dans notre étude donc relativement élevée. Ce taux à une interprétation variable comparativement aux études péruviennes et sud-africaines où le taux de mortalité était respectivement 3% ,12% et 20,23% **[26, 27,35].**

Notre taux de décès était supérieur à celui de **Bakayoko-Yéo et al [10]** qui notait une mortalité nulle.

- **Effets indésirables et types d'évènements indésirables(EI)**

Un EI a été rapporté chez 30 patients. Les principaux évènements indésirables étaient les troubles digestifs (96,67%) suivis des troubles auditifs (40%) et des troubles neurologiques (16,67%). Nos résultats sont similaires à ceux obtenus chez les adultes TBMR ayant bénéficiés du protocole court de 9 mois en dehors des troubles ostéoarticulaire qui étaient rares chez les enfants **[36]**.

Les EI rares étaient les arthralgies (10%), les palpitations (3,33%) et les prurits (3,33%) et les autres.

Cependant notre étude ne retrouvait pas de troubles ostéoarticulaire graves concordant avec les données de la littérature **[26,37]**.

Les principaux événements indésirables signalés dans notre étude, ont été rapportés dans d'autres études pédiatriques où les durées de traitement étaient plus longues (12 à 24 mois avec un minimum de 12 mois si maladie non extensive). Ce sont les troubles digestifs, auditifs, psychiatriques, l'hypothyroïdie et l'hypokaliémie **[26, 27, 38,39]**

La coïnfection au VIH est associée à une incidence plus élevée d'évènements indésirables. En effet les médicaments antirétroviraux et antituberculeux de 2ième ligne ont des toxicités qui se chevauchent ou s'additionnent **[27]**.

Cependant dans notre étude, le type d'EI chez les dix patients co-infectés n'a pas été mentionné probablement en rapport avec les données manquants dues à son caractère rétrospectif.

III.5. Les facteurs de risques de décès

Il s'agissait dans ce travail de déterminer les facteurs de risque de décès chez les enfants atteints de TB-MR dans la ville d'Abidjan. Seule la fréquence respiratoire supérieure à 20 cpm (FR>20cpm) est le facteur de risque associé au décès des enfants atteints d'une tuberculose multirésistante en analyse multivariée.

Notre étude notait un taux de survie globale respectivement de 75% et 50% à 10 jours et à 28 jours de traitement et que la probabilité de ne pas décéder pour des patients TBMR qui ont une fréquence respiratoire normale, lorsqu'ils sont mis sous traitement est quasiment de 100% avant le 10ème jour.

Le lien entre la mortalité des enfants TB-MR et la fréquence respiratoire supérieure à 20 cpm (FR>20cpm), (p= 0,013 ; OR= 39,10 ; IC à 95% [2,16 – 707,49]), pourrait s'expliquer par le retard avec lequel les enfants malades sont conduits par les parents vers les centres médicaux alors que spécifiquement les patients TB-MR bénéficient de la gratuité de prise en charge. Le retard pourrait s'expliquer par le fait que souvent dans nos communautés, les personnes consultent la médecine traditionnelle avant de recourir à la médecine moderne ou conventionnelle à cause de la conception culturelle de la maladie. Ensuite au niveau de la référence des patients TB-MR qui quoique résidant en zone urbaine, Abidjan, la capitale peuvent être confrontés à des difficultés d'évacuation du fait de l'insuffisance ou de la non disponibilité de transport médicalisé vers les centres de référence de prise en charge.

Ce résultat diffère de ceux de l'étude de Ntumba et al en RDC [**40**], où le sexe, la perte de poids, la séropositivité VIH, la microscopie directe négative et une leucocytose supérieure ou égale à 12000/mm3 étaient associés à un risque élevé de décès chez les enfants TB-MR et de Hailu et al en Ethiopie, qui retrouvaient comme facteurs associés au décès : un âge inférieur à 05 ans et la co-infection VIH [**41**].

CONCLUSION

Le but de notre travail était d'étudier la tuberculose multirésistante de l'enfant à Abidjan pour actualiser les données.

Il ressort clairement des résultats obtenus au terme de cette étude multicentrique sur un total de 2752 cas de TBMR sur 07 ans, 46 cas ont été diagnostiqués chez les enfants, soit 1,67%.

Les patients étaient majoritairement de sexe féminin (65,21%) avec l'âge moyen de 93,85 mois (7,82 ans) avec des extrêmes : 01 an et 15 ans.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient la fièvre (97,82%), la perte de poids (73,91%), asthénie (54,34%) et la sueur nocturne (43,47%).

Le taux de succès thérapeutique était de 78,26%. Un EI a été rapporté dans 65,22% des cas. Les principaux évènements indésirables étaient les troubles digestifs (96,67%) suivis des troubles auditifs (40%) et des troubles neurologiques (16,67%).

Le taux de survie globale était respectivement de 75% et 50% à 10 jours et à 28 jours de traitement.

En analyse bivariée, les facteurs associes au décès étaient : la fréquence respiratoire supérieure 20 cycle par minute, la présence ou non d'adénopathie à l'examen clinique et le résultat de l'IDR à la tuberculine selon qu'il soit positif ou négatif.

En analyse multivariéé, le facteur associé aux décès des patients était la fréquence respiratoire supérieure à 20 cycles par minute.

RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, il nous paraît opportun de formuler quelques recommandations en vue d'optimiser la prise en charge et le suivi des enfants atteints de tuberculose multirésistante à Abidjan.

- **Au Ministère de la Santé, de l'Hygiène Publique et de la Couverture Maladie Universelle**

- Veiller à assurer la disponibilité permanente des molécules antituberculeuses de seconde ligne.
- Renforcer l'appui apporté aux soins gratuits des patients TBMR

- **Au programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT)**

- Renforcer la formation continue des agents de santé dans le domaine du diagnostic et le traitement de la tuberculose multiresistante en insistant sur les particularités propres à l'enfant.

- Améliorer les outils de gestion de la TB-MR par l'ajout de certains paramètres cliniques et biologiques.

-Renforcer les campagnes de sensibilisation et d'information sur la tuberculose pharmacoresistante

- **A la direction des différents CAT et services de PPH**

-Améliorer le système informatisé de traçabilité des patients de la tuberculose afin de faciliter le suivi médical.

- Veiller au renseignement correct des outils de gestion de la TBMR

- **Aux prestataires de soins**

-Renseigner correctement les outils de gestion et le dossier patient

-Dépister systématiquement et précocement les sujets contacts de tuberculose multirésistante.

-Renforcer la surveillance des enfants sous traitement de seconde ligne durant toute la durée du traitement et surtout au début du traitement.

-Assurer l'éducation thérapeutique des patients TBMR et de leurs familles.

REFERENCES

1. **Organisation mondiale de la Santé**. Feuille de route pour mettre fin à la tuberculose de l'enfant et de l'adolescent, deuxième édition [Roadmap towards ending TB in children and adolescents, second edition]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2019. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible à l'adresse http://apps.who.int/iris.

2. **Benfenatki N**. La tuberculose multirésistante. Rev Médecine Interne. 2009;30:S268- 72.

3. **Tritar F, Daghfous H, Ben Saad S, Slim-Saidi L**. Prise en charge de la tuberculose multirésistante. Rev Pneumol Clin [Internet]. 1 avr 2015 [cité 16 mai 2023];71(2):130- 9. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761841714000741

4. **Slimani H, Bricha M, Sqalli FE, Hammi S, Bourkadi JE**. Tuberculose multirésistante chez l'enfant: à propos de deux cas. Pan Afr Med J. 2016;23(1).

5. **Knuchel J, Lador F, Soccal PM, Janssens JP**. [Update on multidrug resistant tuberculosis in Switzerland]. Rev Med Suisse. 16 nov 2016;12(539):1948- 54.

6. **Feuille de route pour mettre fin à la tuberculose de l'enfant et de l'adolescent, deuxième édition** [Roadmap towards ending TB in children and adolescents, second edition]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2019. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible à l'adresse http://apps.who.int/iris.

7. **Jenkins HE, Yuen CM**. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. Int J Tuberc Lung Dis. 2018 May 1;22(5):3-6. doi: 10.5588/ijtld.17.0357. PMID: 29665947; PMCID: PMC5975247.

8. **Ibrahim MI, Fatimatou BM, Mbaye FBR, Ilham A, Touré NO**. Prise en charge de la tuberculose multirésistante chez l'enfant au Sénégal. Rev Mal Respir Actual [Internet]. 1 janv 2023 [cité 16 mai 2023];15(1):164. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877120322004293

9. **Ma G, Bo O, A M, Rm I, Ma A, En JC, et al**. Trends in pediatric tuberculosis diagnosis utilizing xpert Mycobacterium tuberculosis/Rifampicin in a poor-resource, high-burden region: A retrospective, multicenter study. Int J Mycobacteriology [Internet]. mars 2023 [cité 11 juill 2023];12(1). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36926767/

10. **Bakayoko-Yeo-Tenena AS, Samake K, Kone Z, Daix AT, Coulibaly G, Schwoebel V, et al**. Tuberculose multirésistante de l'enfant et l'adolescent en Côte d'Ivoire. Rev Mal Respir

[Internet]. 1 janv 2017 [cité 17 mai 2023];34:A221- 2. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842516307641

11. **OMS-Genève**. Principe directeur à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge de tuberculoses pharmacorésistantes. Mise à jour d'urgence pour 2008. Genève, suisse : OMS 2009 ; 276p.

12. **Programme national de lutte contre la tuberculose de Côte d'Ivoire**. Directives nationales pour la prise en charge de la tuberculose à bacilles pharmaco résistants en Côte d'Ivoire. Edition 2013.

13. **Frechet JM, Metivier N**. Tuberculose résistante. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Pneumologie 2009, 6-019-A35.

14. **Lolo YG**. Education thérapeutique du patient atteint de tuberculose pulmonaire à bacilles multirésistants. [Thèse de doctorat d'état en médecine]. Abidjan Université Felix Houphouët Boigny ;2014.

15. **Fonds des Affections Respiratoire**. Diagnostic et traitement de la tuberculose, manuel pratique, recommandations destinées au corps médical. FARES asbl 2010.

Document consulté le 13-08-2014.

16. **Van Vooren JP**. La tuberculose multirésistante. Séminaire de pathologie infectieuse le 28 février 2002. Consulté sur www.seminfect.be/dias...28.../tsdl021.ht... le 04-11-2014

17. **Dao Y**. Suivi thérapeutique de l'isoniazide chez les patients présentant un premier épisode de tuberculose pulmonaire à microcopie positif dans le service de pneumophtisiologie du CHU de Treichville. Thèse de médecine Abidjan 2014; N°….

18. **Bonnet M**. Les nouveaux tests diagnostiques de la tuberculose maladie : de la théorie à la pratique dans les pays du sud. Série « Tuberculose et Mycobacterium ». Rev Mal Resp 2011 ; 28(10) : 1310-1321.

19. **Paï M, Minion J, Sohn H and al**. Novel and improved technologies for tuberculosis diagnosis: progress and challenges. Clin Chest Med 2009; 30: 701-716.

20. **Borell S, Gagneux S**. Contagiosité, capacité reproductrice et évolution de Mycobactérium Tuberculosis résistant aux médicaments. Int J Tuberc Lung Dis 2009 ; 12(12) : 1456-1466.

21. **WHO**. Policy statement: Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). WHO, Geneva 2009 www.who.int/tb/line_probe_assays/en/

22. **Zhang Y, Yew WW**. Mécanismes de la résistance aux médicaments chez Mycobactérium Tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2009 ; 13(11) : 1320-1330.

23. **Nguessan K, Ouassa T, Assi JS, Tehe A, Assande JM, Guei A and al**. Molecular detection of rifampicin and isoniazid among patients eligible for retreatment regimen in Côte d'Ivoire in 2012. Advances in Infectious Diseases 2013 ; 3 : 65-70.

24. **Van Deu A, Martin A, Palomino JC**. Diagnostic de la tuberculose à germes résistants aux médicaments : fiabilité et rapidité de détection. Int J Tuberc Lung Dis 2010 ; 14(2) : 131-140.

25. **Programme national de lutte contre la tuberculose de Côte d'Ivoire**. Directives nationales pour la prise en charge de la tuberculose à bacilles pharmaco résistants en Côte d'Ivoire. Edition 2022.

26. **Drobac PC1, Mukherjee JS, Joseph JK, Mitnick C, Furin JJ, del Castillo H, et al**. Community-based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis. Pediatrics.2006 Jun; 117(6):2022-9.

27. **Satti H1, McLaughlin MM, Omotayo DB, Keshavjee S, Becerra MC, Mukherjee JS,et al** Outcomes of comprehensive care for children empirically treated for multidrug-resistant tuberculosis in a setting of high HIV prevalence. PLoS One 2012; 7(5):e37114.

doi: 10.1371/journal.pone.0037114. Epub 2012 May 22.

28. **Schaaf HS, Gie RP,Kennedy M,Beyers N, Hesseling PB, et al**. Evaluation of young children in contact adult mutidrug-resistant pulmonary tuberculosis : a 30 -month follow-up.Pediatrics. 2002 ;109 : 765-71. [PubMed].

29. **Esmel G**. Aspect épidémiologique, diagnostique et thérapeutique de la tuberculose pulmonaire de l'enfant au centre antituberculeux d'Adjamé 2010-2012. Thèse de médecine, Abidjan 2014,N

30. **Chan SP, Birnbaum J, Rao M, Steiner P**. Clinical manifestation and outcome of tuberculosis in children with acquired immunodeficiency syndrome. Pediatr Infect Dis J. 1996 May;15(5):443-7. doi: 10.1097/00006454-199605000-00012. PMID: 8724068.

31. **KARNAMI MK**. Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech-Safi: Étude rétrospective de 2012 à 2022. 1997 [cité 10 janv 2024]; Disponible sur: http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2023/these81-23.pdf

32. **OMS-Genève**. Principe directeur à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge de tuberculoses pharmacorésistantes. Mise à jour d'urgence pour 2008. Genève, suisse : OMS 2009 ; 276p.

33. **WHO**. Guideline for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. WHO/HTM/2011.6

34. **Achar j, Berry C, Herboczek k, Parpieva N, Mirzagaleb N,et al**. Mutidrug-resistant tuberculosis in child successfully treated with 9-months drug regimen. CDC.2015;21:11 DOI: 10.3201 / eid 2111.151119 https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/11/15-1119_article

35. **Moore BK, Anyalechi E, van der Walt M, Smith S, Erasmus L, et al**. Epidemiology of drug-resistant tuberculosis among children and adolescents in South Africa, 2005-2010.Int J Tuberc Lung Dis. 2015 Jun;19(6):663-9.doi: 10.5588/ijtld.14.087

36. **Assagou A** .Evènements indésirables du protocole thérapeutique court de 9 mois de la tuberculose multirésistante en côte d'ivoire : résultats préliminaires Mémoire de CES de pneumologie N…

37. **Thee S, Garcia-Prats AJ, Donald PR, Hesseling AC, Schaaf HS**.

Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children.

Tuberculosis (Edinb). 2015 May;95(3):229-45. doi: 10.1016/j.tube.2015.02.037. Epub 2015 Feb 14.Review.

38. **OMS**. Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose 2ème éd ISBN 978 92 4 254874

39. **MSF.SWAZILAND** : le quotidien d'un enfant atteint de tuberculose résistante. Journal quotidien MSF du 27.10.2011 Consulté le 17-7-16 disponible sur le http://www.msf.ch/news/articles/detail/swaziland-le-quotidien-dun-enfant-atteint-de-tuberculose-resistante/.

40. **Ntumba DD, Mukuku O, Robert L, EM T, Kanteng G, Mutombo A, et al**. Risk Factors Affecting Mortality in Children with Pulmonary Tuberculosis in Lubumbashi, Democratic Republic of the Congo. J Lung Pulm Respir Res. 22 déc 2017;4:00151.

41. **Hailu D, Abegaz WE, Belay M**. Childhood tuberculosis and its treatment outcomes in Addis Ababa: a 5-years retrospective study. BMC Pediatr. 2014 Mar 3;14:61. doi: 10.1186/1471-2431-14-61. PMID: 24581267; PMCID: PMC3944801.

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE:

Numéro de la fiche: Numéro CAT: N° Dossier PPH CHUT:

N° Dossier PPH CHUC : Année du diagnostic: Référence du Registre :……

Date d'enregistrement :……/……/……

I- DONNÉES SOCIODÉMOGRAPHIQUES

Sexe : □ Masculin …….. □ Féminin

Age : ……

Niveau scolaire : □ Maternelle □ Primaire □ Secondaire

□ Non scolarisé

Nationalité : □ Ivoirienne □ Non Ivoirienne

Si non Ivoirienne, préciser : ……

Provenance : □ hors Abidjan (à préciser), ……

□ Abidjan

Si Abidjan, précisez le quartier : □ Cocody □ Adjamé □ Abobo □ Plateau

□ Yopougon □ Treichville □ Marcory

□ Attécoubé □ Plateau □ Port-Bouet

□ Koumassi

II- Antécédents

Personnels :

1. Vaccin BCG à jour : □Oui □Non □Non précisé
2. Antécédent de tuberculose : □Oui □Non □Non précisé

Si oui, quelle forme : □Pulmonaire □Extra pulmonaire

□Non précisé

Traitement reçu: □Inobservant □Traitement terminé

□Déclarer guérir □Echec du traitement

3. Notion de toux chronique : □Oui □Non □Non précisé
4. Tuberculose dans l'entourage : □familial □scolaire □Non précisé

Si oui, famille, Préciser , géniteurs □fratrie □autre précisé :……..

5. Statut sérologique VIH : □Positif □Négatif □Inconnu

Si positif traitement ARV : □Oui □Non

6. Notion de malnutrition : □Oui □Non □Non précisé
7. Développement staturo-pondérale : □Normal □ Anormal

□Non précisé

Si anormal, préciser……..

Familiaux :

1. Profession du père

□ Fonctionnaire □□ Cadre □Employé □□Commerçant □ Planteur

□□ Non précisé □□ Autres ……

2. Profession de la mère

□Fonctionnaire □□ cadre □ Employée □□Commerçante □Ménagère

□□ Non précisé □□ Autres ……

3. Sérologie de la mère : □Positif □Négatif □Inconnu

4. Nombre de frères et sœurs :…… □Non précisé

Mode de vie :

1. Nombre de pièces de l'habitation :…… □Non précisé

2. Nombre de personnes par pièces :…… □Non précisé

3. Eau courante : □Oui □Non □Non précisé

4. Latrine : □Oui □Non □Non précisé

5. Electricité : □Oui □Non □Non précisé

III- DONNÉES CLINIQUES

A- Motifs de consultation

1. Toux chronique : □Oui □Non

2. Fièvre : □Oui □Non

3. Sueur nocturne : □Oui □Non

4. Perte de poids : □ Oui □Non

5. Asthénie : □Oui □Non

6. □Autre(s) précisé :……

B- Signes fonctionnels et physiques

EXAMEN PULMONAIRE

Examiner : □Non □Oui si oui,

1. FR : □Normale □supérieure à 20cpm □supérieure à 60cpm

2. Percussion : □Normale □□ Matité □Submatité □□Non réalisée

3. Auscultation : □Normale □□MV abolis □MV diminué

□□ Ronchi □Sibilant □□Non réalisée

□Autre(s) à préciser :……

EXAMEN NEUROLOGIQUE

Examiner : □Non □Oui si oui,

1. □Normal 2. □Céphalées

3. □Irritabilité 4. □Vomissements

5. □Trouble de la conscience 6. □Raideur de la nuque

7. □Fontanelle bombée 8. □Atteinte de nerfs crâniens

9. □Autre(s) à préciser :……

EXAMEN DES AIRES GANGLIONNAIRES

Examiner : □Non □Oui si oui,

1. Adénopathies : □Oui □Non

2 : Si oui, nombre :……

3. Sensibilité: □Oui □Non

4. Symétrique : □Oui □Non

EXAMEN ABDOMINAL

Examiner : □Non □Oui si oui,

1. □Normale 2. □□ Distension abdominale

3. □Douleur abdominale 4. □□ Ascite

5. □Masse(s) abdominale

6. □Autre(s) à préciser :…….

EXAMEN CARDIOLOGIQUE

Examiner : □Non □Oui si oui,

1. □Normal

2. □□ Anormal si anormal précisé :……..

EXAMEN OSTEOARTICULAIRE

Examiner : □Non □Oui si oui,

1. □Normal 2. □Douleur rachidienne

3. □Déformation du rachis 4. □Vomissements

5. □Paralysie des membres

6. □Autre(s) à préciser :……

AUTRES APPAREILS :

Préciser :…….

Préciser les signes ou syndrome :……..

C- BILAN PARACLINIQUE

1. IDR à la tuberculine : □Positif □Négatif □Non réalisé
2. Culture: □Non réalisée □Réalisée

Si réalisée, résultat(s) :……

3. Recherche de BK par tubage gastrique: □Positif □Négatif

□Non réalisée

4. Le BK a-t-il été recherché dans un autre liquide biologique:

□Non □Oui

Si oui, préciser lequel :……

Résultat(s) :……

5. PCR : □ Réalisée □Non réalisée

Si réalisée, précisé le liquide :……

Si réalisée: □Positif □Négatif

6. Genexpert : □Non réalisé □Réalisé

Si réalisé résultat :…….

D- DIAGNOSTIC RETENU

1. □Tuberculose pulmonaire multirésistante
2. □Tuberculose pleurale multirésistante
3. □Mal de Pott multirésistant
4. □Tuberculose neuro méningée multirésistante
4. Autre(s) diagnostic :……

IV- TRAITEMENT ET EVOLUTION

A- Traitement

Date de début de traitement : ..../…./…. Date de fin du traitement :…./…/….

Traitement Directement Observé(TDO) : ☐Oui ☐Non

Durée du traitement en mois : □09 mois □20 mois

□24 mois Autre, précisé :……

B- Evolution

Effets secondaires : ☐oui ☐non

Type d'événements :

☐Trouble auditif ☐Trouble digestif ☐Trouble neurologique ☐Trouble rénal

☐Trouble hépatique ☐ Autres, si oui précisé :……

Evolution sous traitement :

☐Guérison ☐Échec ☐Traitement terminé ☐Décédé ☐PDV

☐Transféré

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école et de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais de salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur part ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

LU ET APPROUVE,

La Présidente du jury.

Professeur.

LU ET APPROUVE,

Le Doyen de l'UFR des

sciences médicales d'Abidjan

Professeur KOUASSI M'BENGUE

Alphonsine

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Félix Houphouët Boigny

Abidjan-Cocody (Côte d'Ivoire)

Professeur BALLO ZIE

Par délibération, l'UFR des Sciences Médicales d'Abidjan déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

RESUME

Objectif : Le but de notre travail était d'actualiser les données et contribuer à documenter la tuberculose multirésistante de l'enfant en Côte d'Ivoire.
Matériel et méthode : Il s'agissait d'une étude multicentrique rétrospective, transversale et analytique conduite du 01 janvier 2016 au 31 décembre 2022 soit 07 ans, concernant les enfants de 0 à15 ans, présentant une tuberculose multirésistante dans la ville d'Abidjan.
Résultats : sur 2752 patients diagnostiqués pour tuberculose multirésistante dans les différents CAT et services de PPH d'Abidjan, 46 patients ont été retenus. L'âge moyen était de 93,85 mois (extrêmes de 12 mois et 180 mois) avec une prédominance féminine (sex ratio de 0,53). La fièvre, la toux chronique, la perte de poids et la sueur nocturne étaient les motifs de consultations les plus fréquents avec respectivement 97,82%, 93,47%, 73,91% et 43,47%. Le taux de succès thérapeutique de 78,26%. Le taux de survie globale était respectivement de 75% et 50% à 10 jours et à 28 jours de traitement. Les évènements indésirables ont été rapportés chez 65,22% des patients. Les principaux évènements indésirables étaient les troubles digestifs (96,67%), auditifs (40%) et neurologiques (16,67%). En analyse multivarié la fréquence respiratoire supérieure à 20 cycles par minute était le seul facteur de risque (p= 0,013 ; OR= 39,10 ; IC à 95% [2,16 – 707,49] associés au décès des enfants atteints d'une tuberculose multirésistante quel que soit le siège.
Conclusion : La tuberculose multirésistante sous-estimée et méconnue chez les enfants de moins de 15 ans dans notre contexte nécessite un renforcement de la surveillance de cette pathologie chez l'enfant.
Mots clés : Tuberculose multirésistante – enfant de moins de 15 ans.

SUMMARY

Objective: The aim of our work was to update the data and contribute to documenting multidrug-resistant tuberculosis in children in Ivory Coast.
Material and method: This was a retrospective, cross-sectional and analytical multicenter study conducted from January 1, 2016 to December 31, 2022, i.e. 07 years, concerning children aged 0 to 15 years, presenting multidrug-resistant tuberculosis in the city of Abidjan.
Results: out of 2752 patients diagnosed with multidrug-resistant tuberculosis in the various CATs and PPH services in Abidjan, 46 patients were retained. The average age was 93.85 months (range 12 months to 180 months) with a female predominance (sex ratio of 0.53). Fever, chronic cough, weight loss and night sweats were the most frequent reasons for consultations with 97.82%, 93.47%, 73.91% and 43.47% respectively. The therapeutic success rate of 78.26%. The overall survival rate was 75% and 50% at 10 days and 28 days of treatment, respectively. Adverse events were reported in 65.22% of patients. The main adverse events were digestive (96.67%), hearing (40%) and neurological (16.67%) disorders. In multivariate analysis, respiratory frequency greater than 20 cycles per minute was the only risk factor (p= 0.013; OR= 39.10; 95% CI [2.16 – 707.49] associated with the death of children with multidrug-resistant tuberculosis whatever the site.
Conclusion: Underestimated and little-recognized multidrug-resistant tuberculosis in children under 15 years of age in our context requires strengthening surveillance of this pathology in children.
Key words: Multidrug-resistant tuberculosis – child under 15 years old.