

## ETAT DES LIEUX SUR LA TOLERANCE DU TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE MULTI RESISTANTE (BURKINA FASO)

### Inventory of fixtures on the tolerance of the treatment) of the resistant multi-tuberculosis (Burkina Faso)

Ouédraogo SM<sup>1,2</sup>, Sondo KA<sup>4,5</sup>, Ouédraogo AR<sup>3</sup>, Ouédraogo G<sup>3,4</sup>, Badoum G<sup>3,4</sup>, Boncounou K<sup>3,4</sup>, Bambara AT<sup>4,6</sup>, Koumbem B<sup>3</sup>, Savadogo M<sup>4,5</sup>, Zoungrana J<sup>2,7</sup>, Kyelem CG<sup>1,2</sup>, Maïga S<sup>3</sup>, Djibril MA<sup>9</sup>, Ouédraogo M<sup>3,4</sup>, Drabo YJ<sup>4,8</sup>

1: Service de médecine interne CHU Souro Sanou, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso ; 2 : Institut Supérieur des Sciences de la Santé, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso ; 3 : Service de pneumophysiologie, CHU Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso ; 4 : Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé, Ouagadougou, Burkina Faso ; 5 : Service de maladies infectieuses CHU Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso ; 6 : Service d'hématologie et de cancérologie CHU Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso ; 7 : Service de maladies infectieuses CHU Souro Sanou, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso ; 8 : Service de médecine interne CHU yalgado ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso ; 9 : Service de réanimation médicale, CHU Sylvanus Olympio, Lomé

**Correspondant** : Ouédraogo S Macaire, Professeur agrégé de médecine interne, CHU Souro Sanou, 01 BP 2175 Ouagadougou 01. GSM : +226 70 20 70 76. Email : [macco72@yahoo.fr](mailto:macco72@yahoo.fr) . Chef de service des affaires médicales et de la qualité du CHU Souro Sanou

### RESUME

**Objectifs** : Apprécier la tolérance des antituberculeux prescrits dans le traitement de la tuberculose multi résistante chez les patients suivis dans le service de Pneumologie du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo (CHU YO). **Patients et méthodes**: Il s'est agi d'une enquête longitudinale rétrospective et prospective. Les dossiers des patients ont permis de renseigner le questionnaire pour la phase rétrospective (2010-2011), le suivi des patients durant la phase prospective (2011-2013) a permis la collecte des données. Etaient inclus tous les patients sous traitement antituberculeux de 2<sup>ème</sup> ligne entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2010 et le 31 Aout 2013. **Résultats**: Au total 71 cas de tuberculose multi résistante (TB-MDR) ont été recrutés. Le sex- ratio était 3,4. La tranche d'âge de 30 à 39 était la plus représentée (39,4%). Une notion de contag tuberculeux a été retrouvée chez 18 (25,3%) des patients. Tous les patients TB-MR avaient des antécédents de traitement incluant des aminosides de durée supérieure à 2 mois. L'intolérance au traitement a été rapportée chez 57 patients. Elle prédominait chez les 30 à 39 ans et chez les sujets co-infectés Tuberculose/VIH. Les atteintes neurologiques (47,9%) et psychiatriques (47,9%) étaient les plus représentées. L'atteinte vestibulo-cochléaire était de 42,3% avec 18,3% de surdité totale. **Conclusion** : l'intolérance du traitement antituberculeux de deuxième ligne est un véritable hantise pour le clinicien. Des régimes plus courts éviteraient certainement des modifications thérapeutiques à l'origine de survenue d'échecs. **Mots clés**: Tolérance, tuberculose, multi résistance, Burkina Faso

### SUMMARY

**Objectives**: Estimate the tolerance of antituberculous drugs prescribed in the treatment of the resistant multi-tuberculosis at the patients followed in the service of Pneumology of the University hospital Yalgado Ouedraogo (UH YO). **Patients and methods**: It was about a retrospective and forward-looking longitudinal investigation. The files of the patients allowed to inform the questionnaire for the retrospective phase (2010-2011), the follow-up of the patients during the forward-looking phase (2011-2013) allowed the data collection. All the patients under antituberculous treatment of 2nd line between January 1st, 2010 and the August 31st, 2013 were included. **Results**: all in all 71 cases of resistant multi-tuberculosis (RMT) were recruited. The sex-ratio was 3.4. The age bracket from 30 to 39 was the most represented (39,4 %). A notion of contag tubercular was found to 18 (25.3 %) patients. All the patient RMT had histories of treatment including aminoside of duration 2-month-old superior. The tolerance of the treatment was brought back at 57 patient's, prevailing at 30 in 39 years and at the co-infected subjects Tuberculosis / HIV. The neurological infringements (47.9 %) and psychiatric (47.9 %) were the most represented. The affected hallway and of the cochlear was 42.3 % with 18.3 % of total deafness. Therapeutic modifications were made further to the occurrence of intolerant side effects, even grave and a symptomatic treatment was made in certain cases. **Conclusion**: The intolerance of the antituberculous treatment of the second line is real one obsession for the clinician. Shorter diets would avoid certainly therapeutic modifications at the origin of occurrence of failures. **Keywords**: tolerance, tuberculosis, multi-resistance, Burkina Faso.

### INTRODUCTION

l'OMS estimait à 0,5 million environ le nombre de cas de TB-MDR dans le monde en 2011, et

environ 3,7% des nouveaux cas de tuberculose dans le monde sont dus à des souches multirésistantes. La proportion est bien plus grande chez les patients déjà traités et atteint

20% environ. En 2009, 48% des patients atteints de TB-MDR placés sous traitement ont été traités avec succès, ceci au prix de nombreux effets secondaires [1].

Au Burkina Faso, les premiers cas de TB-MDR confirmé ont été notifiés en 2007 (10cas) [2]. Ce nombre croit au fur des années, et en 2013, 42 cas de TB-MR ont été notifiés. La guérison se fait au prix de nombreuses séquelles. La mauvaise tolérance des antituberculeux de 2<sup>ème</sup> ligne constitue souvent la rançon de leur succès thérapeutique [3, 4]. En effet, la survenue des effets secondaires, peut conduire chez certains patients à une mauvaise observance, quand on sait que la bonne observance reste le seul gage du succès thérapeutique. Dans notre contexte d'exercice, malgré les plaintes des patients sous traitement de deuxième ligne, aucune étude n'a été envisagée dans le sens d'une meilleure appréhension des types d'effets secondaires les plus couramment observés, qui pourraient permettre d'incriminer les antituberculeux potentiellement responsables. Ainsi nous proposons à travers cette étude d'inventorier les effets secondaires observés chez les patients sous antituberculeux de deuxième ligne afin d'envisager et de proposer au programme national de lutte contre la tuberculose (PNT) des combinaisons thérapeutiques permettant la réduction de la survenue des événements indésirables chez les patients et une augmentation du taux d'observance à l'instar d'autres schémas qui se font ailleurs plus courts avec moins d'effets secondaires mais tout aussi efficace.

## PATIENTS ET METHODE D'ETUDE

Il s'est agi Il s'est agi d'une enquête longitudinale à visé descriptive avec une phase de recrutement rétrospectif et une autre de recrutement prospectif. La première phase a consisté à un renseignement du questionnaire à partir des dossiers des patients suivis dans le service de pneumo-phtisiologie du centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédago (CHUYO) pour tuberculose multi résistante sous traitement de deuxième ligne entre la période du 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 juillet 2011 soit 19 mois. L'anonymat des patients a été respecté. La deuxième phase qui a duré 24 mois du 1<sup>er</sup> août 2011 au 31 juillet 2013 a permis la collecte des données à partir du suivi des patients admis dans le service de pneumo-phtisiologie du CHU YO chez qui le diagnostic de tuberculose multi résistant et le traitement de deuxième ligne ont été institués. Ces derniers étaient isolés et suivis dans le service par un personnel médical et para médical bien expérimenté dans le suivi des cas de multi résistance, mais le suivi en ambulatoire était possible si toutes les précautions de sécurité et de risque de transmission étaient assurées. Dans tous les cas, même en ambulatoire la

prise médicamenteuse était faite sous la supervision de l'agent de santé et était directement observé. Le diagnostic biologique des cas confirmés de multi résistance (MR) s'est fait à partir du GeneXpert et des tests moléculaires de Hain après culture sur milieu liquide de MGIT (*mycobacterium growth indicator tube*) ayant permis de confirmer la résistance in vitro des bacilles à la Rifampicine (Z) et à l'Isoniazide (INH). L'intolérance mineure concernait les patients chez qui, un soulagement des effets secondaires était obtenu après un traitement symptomatique et l'intolérance majeure conduisait à des modifications thérapeutiques voire l'arrêt d'une molécule potentiellement incriminée où la survenue d'un handicap irréversible. Tous avaient des antécédents soit de tuberculose pulmonaire à microscopie positive (*persistant au troisième mois où pas*) ou négative ; ou extra pulmonaire. Ils avaient déjà bénéficié d'un régime de traitement pour nouveaux cas à savoir 2 mois de ERHZ (Ethambutol, Rifampicine, Isoniazide, Pyrazinamide) et 4 mois de RH (Rifampicine, Isoniazide) et de retraitement pour certains soit 2 mois de ERHZ + streptomycine, 1 mois de RHZ et 5 mois de RH. Chez ces derniers (*phase prospective*) leur consentement a été obtenu avant la collecte des données et étaient tous informés de l'objectif de l'étude, et des mesures hygiéniques de vie à observer, et l'impossibilité de voyager durant le traitement. Les aspects éthiques ont été respectés. Le protocole a obtenu l'accord préalable du comité d'éthique national. Tous les patients quelque soit la phase de recrutement avaient bénéficié d'un traitement de deuxième ligne (après un bilan pré thérapeutique) avec une phase intensive de 6 mois comprenant (Pyrazinamide Z, kanamycine Km, levofloxacine Lfx, Ethionamide Eto, Cyclosérine Cs) et une phase de continuation de 15 mois comprenant (Lfx,Eto,Cs). Les données collectées étaient en rapport avec le profil sociodémographique du patient (âge, sexe, niveau d'instruction scolaire, profession, statut matrimonial, lieu de résidence) ; la clinique (antécédents médicaux liés ou non au traitement antituberculeux, forme clinique de la tuberculose, statut sérologique VIH, effets secondaires rapportés ou signalés par les patients) et bacilloscopiques (de M0 à M6). N'ont pas été inclus, tous les patients ayant débuté le traitement en dehors de cette période d'étude. Le traitement et l'analyse des données collectées ont été effectués à l'aide du logiciel SPSS Statistics 20.0. Les différences ont été considérées significatives pour un  $p < 0,05$ .

## RESULTATS

**Caractéristiques de la population :** Au total 1165 cas de tuberculose toutes formes confondues ont été répertoriés, ou admis dans le service, parmi eux les patients tuberculeux

multi résistants (TB-MDR) représentaient 6,1% des cas de tuberculose toutes formes confondues soit 71 patients. Leur âge moyen était de 25± 4,5 ans, 77,5% étaient de sexe masculin et 22,5% de sexe féminin soit un sex-ratio de 3,4. La tranche d'âge de 30 à 39 était la plus représentée, et plus de trois quart des patients avaient moins de 50 ans (80,4%).

Par rapport à la situation socioprofessionnelle, les cultivateurs et les ménagères étaient les plus représentés avec respectivement des taux de 50,7% et de 18,3%.

### Aspects cliniques

Antécédents médicaux : Une notion de contagé tuberculeux a été retrouvée chez 18 patients soit 25,3%. Il s'agissait essentiellement de contagé intrafamilial. Une cicatrice de Bacille de Calmette et Guérin (BCG) a été retrouvée dans 59,2 % des cas. Le tabagisme était retrouvé chez 48% de nos TB-MDR. Une consommation d'alcool a été notée chez 21 patients (29,6%). Tous les patients TB-MDR avaient des antécédents de traitement incluant des aminosides de durée supérieure à 2 mois.

Un antécédent d'hépatite virale B a été rapporté par 2 patients. Tous les patients rapportaient une localisation essentiellement pulmonaire à microscopie positive. La sérologie VIH était revenue positive au VIH1 chez 10 patients (14,1%).

Effets secondaires observés chez les TB-MDR sous traitement : Les effets secondaires ont été recueillis au début du traitement antituberculeux. Le délai moyen de survenue des effets secondaires était de 18,7 ± 19,5 jours, pendant la phase intensive. Au total 80,3% des patients ont présenté des effets secondaires. Les effets secondaires notifiés étaient : des troubles psychiatriques (47,9%), des symptômes neurologiques (47,9%), des atteintes vestibulocochléaires (42,3%), des troubles digestifs (35,2%), des arthralgies (26,8%), des lésions cutanées (9,8%), des signes ophtalmiques (8,5%), et une insuffisance rénale aiguë (2,8%). Le tableau I illustre de façon détaillée la répartition des effets secondaires notifiés chez les 71 patients et l'état de tolérance.

**Tableau I** : Répartition des effets secondaires selon la tolérance chez les patients (n=71)

Etat de tolérance	Types de troubles	Nombre (n)	Pourcentage (%)
Intolérance mineure	<b>Digestifs</b>	<b>25</b>	<b>35,2</b>
	Vomissements	19	26,8
	Douleurs abdominales	07	9,9
	Nausées	02	2,8
	<b>Arthralgies</b>	<b>19</b>	<b>26,8</b>
	<b>Ophtalmiques</b>	<b>06</b>	<b>8,5</b>
	Larmoiement	01	1,4
	Douleurs oculaires	01	1,4
	Photophobie	05	07
	<b>Neurologiques</b>	<b>34</b>	<b>47,9</b>
	Paresthésies	31	43,7
	Fourmillements	03	4,2
	<b>Cutanées</b>	<b>07</b>	<b>9,8</b>
	Prurits	06	8,5
	Eruptions cutanées	04	5,6
Intolérance majeure	<b>Psychiatriques</b>	<b>34</b>	<b>47,9</b>
	Insomnies	25	35,2
	Délire	18	25,4
	Agitation	09	12,7
	Hallucination	06	8,5
	Dépression	02	2,8
	<b>Vestibulo-cochléaire</b>	<b>30</b>	<b>42,3</b>
	Hypoacousie	24	33,8
	Surdité totale	13	18,3
	Bourdonnement	11	15,5
	Vertiges	03	4,2
<b>Insuffisance rénale aiguë</b>	<b>02</b>	<b>2,8</b>	

Les effets secondaires relevant d'une intolérance mineure étaient plus rapportés par les patients mais d'une façon générale ils étaient significativement plus notés chez les sujets de sexe masculin ( $p=0,0012$ ). Le tableau II rapporte les facteurs associés à la survenue des effets secondaires.

**Tableau II** : Facteurs associés à la survenue des effets secondaires

Caractéristiques		Effets Secondaires				Odd Ratio	OR [IC 95%]
		Absence		Présence			
		Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage		
Sexe	Homme	13	23,6%	42	76,4%	4,12	]0,65 - 82,48[
	Femme	1	6,3%	15	93,8%		
Age	moins de 30 ans	8	16,0%	42	84,0%	1,81	]0,49 - 6,64[
	30 ans et plus	6	28,6%	15	71,4%		
Statut VIH	Négatif	13	21,3%	48	78,7%	1,56	]0,16 - 93,88[
	Positif	1	10,0%	9	90,0%		
Etat général	Bon	2	50,0%	2	50,0%	4,98	]0,49 - 57,1[
	Assez-Bon	9	20,0%	36	80,0%		
	Mauvais	3	13,6%	19	86,4%		

La fréquence de survenue des effets secondaires variait selon certaines caractéristiques mais aucun risque de survenue n'a pu être établi. *Intervalle de confiance contenant 1*  
 Les effets secondaires étaient plus importants chez les sujets VIH positifs que négatifs, cependant seuls les effets secondaires digestifs étaient significativement associés au statut VIH. Le tableau III illustre la distribution des types d'effets secondaires selon le statut VIH.

**Tableau III** : Distribution globale des types d'effets secondaires selon le statut VIH chez les patients (n=71)

Effet secondaire	VIH- (%)	VIH+ (%)	p
Paresthésie	39,3	70	0,14
Insomnie	32,7	50	0,48
Hypoacousie	32,7	40	0,93
Vomissement	<b>21,3</b>	<b>60</b>	<b>0,03</b>
Arthralgie	43,9	20	0,81
Délire	22,9	40	0,44
Surdité	19,6	10	0,77
Bourdonnement	16,3	10	0,96
Agitation	11,4	20	0,81
Douleur abdominale	11,4	00	0,57
Hallucination	6,5	20	0,42
Prurit	9,8	00	0,67
Photophobie	6,5	10	0,78
Eruption cutanée	6,5	00	0,92
Fourmillements	4,9	00	0,89
Vertiges	4,9	00	0,89
Nausées	<b>00</b>	<b>20</b>	<b>0,01</b>
Dépression	3,2	00	0,65
Insuffisance rénale aiguë	3,2	00	0,65
Douleur oculaire	1,6	00	0,29
Larmoielement	1,6	00	0,29

Prise en charge des effets secondaires : L'apparition des effets indésirables a conduit soit :   l'administration d'un traitement symptomatique, pour les effets secondaires incriminés par la Lévofloxacine, l'ethionamide, le pyrazinamide ; à la diminution de la dose administrée de la kanamycine ; à l'espacement de la fréquence d'administration de la kanamycine ou à l'arrêt de la cyclosérine. Le tableau IV résume la conduite thérapeutique selon le type d'effet secondaire.

**Tableau IV :** prise en charge des effets secondaires des médicaments antituberculeux notifiés chez les patients

Conduite thérapeutique pratique	Patients bénéficiaires	Effets secondaires
Administration d'AINS	19	Arthralgies
Administration d'anti H1	06	Prurits
Augmentation de dose de complexe B	34	Neuropathies périphériques
Administration d'anti émétique	19	Vomissements
Diminution de la posologie ou espacement de la fréquence d'administration de la Kanamycine	17	Déficit auditif, insuffisance rénale
Arrêt de la cycloserine	30	Délire, agitation, dépression
appareillage auriculaire	02	Déficit auditif

**Aspects bacilloscopiques :**

Au début (M0) du traitement, 70 (98,6%) patients avaient une bacilloscopie positive. A la fin de la phase intensive, au 6<sup>ème</sup> mois (M6) de traitement 52 soit 73,2% des patients avaient une bacilloscopie négative. Le tableau V résume l'évolution des résultats de la bacilloscopie.

**Tableau V :** Evolution des résultats de la bacilloscopie de M0 à M6 chez les patients (n=71)

MOIS	Bacilloscopie négative	Bacilloscopie positive	PDV/DCD*	Total
<b>M0</b>	1 (1,4%)	70 (98,6%)	0%	71
<b>M1</b>	15 (21,1%)	52 (73,2%)	4 (5,6%)	71
<b>M2</b>	31 (43,7%)	35 (49,3%)	5 (7%)	71
<b>M3</b>	40 (56,3%)	23 (32,4%)	8 (11,3%)	71
<b>M4</b>	43 (60,6%)	20 (28,2%)	8 (11,3%)	71
<b>M5</b>	50 (70,4%)	11 (15, %)	10 (14,1)	71
<b>M6</b>	52 (73,2%)	9 (12,7%)	10 (14,1)	71

\* : perdus de vue ou décédé

**Evolution**

A la fin de la phase intensive : les patients perdus de vue ou décédés étaient au nombre 10(14,1%); les baccilloscopies de 52 patients (73,2%) étaient revenues négatives. Après administration d'un traitement symptomatique, 38% des patients ayant présenté une intolérance au traitement antituberculeux ont vu leurs effets indésirables disparaître.

**DISCUSSIONS**

Deux biais sont à signaler, il s'agit :

- 1- du biais d'information, du fait du manque d'information concernant les PDV/DCD.
- 2- du biais de généralisation, l'étude ayant été réalisée dans le service national de référence pour la prise en charge de la tuberculose et des maladies respiratoires (le service de

Pneumo-ptisiologie du CHU Yalgado Ouédraogo). Les résultats ne sauraient être extrapolés à la population générale. Enfin, les molécules étant prises au même moment, nous ne saurions prétendre incriminer avec liaison forte la survenue des effets secondaires selon la molécule, même si ces effets secondaires ont été classiquement décrits en rapport avec la molécule. Néanmoins ces biais ont été pris en compte dans les commentaires et l'interprétation de nos résultats.

**Caractéristiques de la population :** Dans notre série une prédominance masculine a été observée. Les patients jeunes avec une condition économique précaire étaient les plus représentés. Ce constat est rapporté par diverses études [2, 3, 4, 5]. Cela correspond au profil épidémiologique de la tuberculose dans les zones de forte prévalence.

En effet, même si la tuberculose reste une maladie cosmopolite, il est à reconnaître qu'elle sévit plus dans les milieux défavorisés ; la pauvreté a été d'ailleurs reconnue comme un des facteurs favorisant l'endémicité tuberculeuse. En effet cette pauvreté pourrait être à l'origine d'un retard dans les consultations, ou d'orientation vers les tradipraticiens avec pour conséquence une augmentation des résistances.

### Aspects cliniques

**Antécédents médicaux :** Une cicatrice de BCG a été retrouvée dans 59,2 % des cas. Ce résultat est plus élevé que celui de Ouedraogo au Burkina Faso qui retrouvait 25% [6]. Cette augmentation du taux dans le temps s'expliquerait par les progrès réalisés en matière de médecine préventive à travers le Programme Elargie de Vaccination (PEV). Le bénéfice du BCG est d'éviter les formes graves du tuberculose (péricardite, méningite) Cependant le BCG n'a aucun bénéfice dans la prévention de la tuberculose multi résistante surtout que nous sommes en zone d'endémie avec une atteinte de la TB-MDR majoritairement adulte. Le tabagisme signalé par certains auteurs [1,7] et semblable au taux que nous rapportons, jouerait un rôle dans l'apparition de la résistance. En effet il entraîne l'altération locale des barrières mécaniques de défense ce qui favoriserait la prolifération des agents pathogènes.

Un contage tuberculeux a été retrouvé chez 18 patients (25,3%). Il s'agissait essentiellement de contage intrafamilial. La notion de contage tuberculeux et la nature du cas contaminant devraient être activement recherchées afin de détecter précocement les cas de contamination par les germes potentiellement résistants. Il paraît donc indispensable de répertorier systématiquement tous les cas contacts de tuberculeux multi résistants.

**Co-infection :** Tous les 71 patients ont bénéficié du test de dépistage du VIH, dix avaient une sérologie positive (14,1%). Ce taux est inférieur à celui de Ouedraogo [6] au Burkina Faso, et de Dosso [8] en Côte d'Ivoire qui ont trouvé des taux respectifs de 52,5% et 38%. La tuberculose est la première infection opportuniste au cours du SIDA survenant à un stade précoce de l'immunodépression, il est aussi connu que l'infection à VIH est un état qui favoriserait la survenue de la tuberculose.

L'infection à VIH pourrait devenir rapidement un facteur de risque pour la tuberculose pharmacorésistante du fait de l'inobservance du traitement consécutive au nombre important de comprimés à avaler et l'exacerbation des effets secondaires par la prise concomitante des antirétroviraux et des antituberculeux.

Aussi une résistance acquise pourrait également survenir au fur et à mesure de l'évolution de la co-infection.

**Effets secondaires :** La tolérance des patients aux antituberculeux de deuxième n'a pas été bonne. En effet, 80,3% de nos patients ont présenté une intolérance (mineure et majeure) aux effets secondaires attribuables aux antituberculeux. Ces effets secondaires potentiellement associés aux médicaments antituberculeux de deuxième que nous utilisons devraient conduire à un changement de schéma afin de mieux tester la tolérance chez nos patients. Cependant la non disponibilité d'autres alternatives thérapeutiques dans notre contexte d'exercice nous oblige à entreprendre des modifications thérapeutiques non conseillées mais justifier par le risque de survenue d'une anaphylaxie sévère pouvant conduire au décès, ou la survenue d'handicaps irréversibles. Cinq groupes de 30 antituberculeux de deuxième ligne ont été proposés par l'OMS et nous utilisons 5 antituberculeux sans possibilité de modification de schéma du fait des contraintes financières [9]. Le PNT devrait s'investir d'avantage dans la mise à disposition des cliniciens d'une gamme plus variée d'antituberculeux de deuxième ligne, afin que d'autres protocoles puissent être essayés. De façon classique, il est démontré qu'au cours du traitement antituberculeux de deuxième ligne, les atteintes suivantes puissent être observées : digestive, articulaire, vestibulo-cochléaire, neurologique, psychiatrique, ophtalmologique, cutanée et rénale [2].

Dans notre série les effets secondaires étaient dominés par les atteintes neurologiques et psychiatriques dans 47,9% responsable d'intolérance mineure et majeure. Ce taux était supérieur à ceux relevés par l'OMS [2] et par Van Deun au Bangladesh (12%) [10] et seraient dus à la cyclosérine.

Selon Lemaire (*Guide de prise en charge de la tuberculose multirésistante, OMS, 2009*) ; ces effets sont plus fréquents chez des patients ayant un antécédent psychiatrique ou vivant dans un contexte socioéconomique défavorable, ce qui corrobore nos constats, car dans notre série les ménagères et les cultivateurs représentaient 69% des patients. Certains d'entre eux étaient abandonnés par leurs familles, sans revenu et pour la plupart ne connaissant pas bien la capitale (Ouagadougou).

Près de la moitié des patients avait une atteinte vestibulo-cochléaire (42,3%). Parmi ces patients, 18,3% ont présenté un tableau de surdité totale. Ce taux est supérieur à celui de l'OMS (31,4%) [2]. Cette différence notable pourrait s'expliquer par la durée d'exposition aux aminosides chez nos patients qui avaient pour la plupart suivis un retraitement.

Des troubles digestifs à type de vomissements (26,8%) ; douleurs abdominales (9,9%) ; nausées (2,8%) ont été observés dans notre étude.

L'apparition de ces troubles digestifs quoique imputables à l'Ethionamide, pourraient être aggravés par le nombre important de comprimés avaler en prise unique et à jeun (12 comprimés en moyenne).

Ces troubles digestifs étaient significativement plus présents chez le sujet VIH positif. En effet ceci se justifierait d'une part par les effets de l'Ethionamide, le nombre de comprimés à avaler mais d'autre part par les interactions médicamenteuses entre les antituberculeux de 2<sup>ème</sup> ligne et les antirétroviraux, constituant ainsi un réel obstacle à la bonne observance aux deux traitements.

Les atteintes articulaires étaient essentiellement des arthralgies (26,8%). Nos résultats sont partagés par Van Deun [11] au Bangladesh qui rapportait un taux de 24%. L'hyper uricémie consécutive à l'utilisation du pyrazinamide est souvent asymptomatique, mais toute fois peut être à l'origine d'arthralgies soulagées par une bonne hydratation, la COLCHINE® pourrait être prescrite en cas de persistance de la symptomatologie. Il est donc justifié comme dans notre cas de doser l'uricémie devant l'apparition d'une arthralgie au cours du traitement antituberculeux.

Des troubles ophtalmiques (8,5%) mineurs à type de larmoiement et de douleurs oculaires relevant d'une intolérance mineure ont été retrouvés. Ce taux supérieur à celui de l'OMS qui rapportait 4,4% [2]. Une insuffisance rénale a été observée chez deux patients (2,8%). Ces patients avaient été exposés à plus de huit mois de traitement à base d'aminosides par ailleurs, elle a disparu à l'arrêt de la kanamicine.

Sur le plan bacilloscopique, 73,2% des patients porteurs de *Mycobacterium tuberculosis* ont négativé au 6<sup>ème</sup> mois de traitement. Cette valeur est sensiblement égale à celle de Ntagarukanwa au Rwanda qui a retrouvé un taux de 75 % en utilisant un protocole standard [12].

Démontrant que les effets secondaires ne constituent pas un obstacle majeur à la prise en charge de la tuberculose multi résistante. Mais il reste important de rappeler aussi que ces effets secondaires peuvent au-delà des handicaps irréversibles qu'ils peuvent engendrer, compromettre le pronostic vital immédiat.

## CONCLUSION

Même si sur le plan évolutif, notre schéma semble donner des résultats satisfaisants ; au regard de la gravité de certains effets secondaires (*surdité totale, crises dépressives dont l'issue peut être fatale*), et des états d'intolérances quoique par moment mineures mais pouvant compromettre l'observance, il reste souhaitable que le programme national de lutte contre la tuberculose mette à la disposition des cliniciens un nombre plus varié d'antituberculeux afin que d'autres protocoles soient testés. Nul doute que des protocoles plus allégés en effets secondaires et très efficaces pourront être proposés aux patients TB-MR à l'instar de l'expérience du Bangladesh.

## REFERENCES

1. Shin S, Pasechnikov D, Gelmanova I, Peremitin G, Strelis A. Effets indésirables chez les patients traités pour TB-MR à Tomsk, Russie. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;11:1314-20.
2. OMS. Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes [Internet]. Genève : WHO/ HTM/TB 2008.p. xxii, 276. <http://www.who.int/iris/handle/10665/44125>.
3. S Greffe A, I. Gros b, P. Cruaud C, M. Hornstein D, O. Faine, C. Poirier f, S. Abgrall A. Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans trois hôpitaux français. *Med Mal infect* 2011 ;41(1)20-24.
4. Miglori G. Frequency of recurrence among MBD-TB cases "successfully" treated with standardized short- course chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6:858-64.
5. Kouassi B, Horo K, N'Douba A, Koffi N, Ngom A, Aka-Danguy E, Dosso M. Profil épidémiologique et microbiologique des malades tuberculeux en échec ou de rechute à Abidjan. *Bull Soc Pathol Exot.* 2004; 97:336-7.
6. Miglori G. Frequency of recurrence among MBD-TB cases "successfully" treated with standardized short- course chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6:858-64.
7. Ouédraogo M, Boncounou K, Ouédraogo SM, Lougué C, Cissé R, Birba E, Bambara M, Koshinga B, Drabo Y. Milière tuberculeuse bacillifère : à propos de 44 cas. *Méd. d'Afr. Noire.* 2001 ; 48 :419-22.
8. Trebucq A, Anangonou S, Gninafon M, Lambregts K, Boulahbah F. Prévalence de la résistance primaire et acquise de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux au Bénin après 12 ans d'utilisation des traitements courts. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999 ; 3 : 466- 70.
9. Dosso M, Bonard D, Msellati P, Bamba A, Douhourou C, Vincent V. Résistance primaire aux médicaments antituberculeux : une enquête nationale menée en Côte d'Ivoire en 1995-1996. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3 :805-9.
10. Programme National Tuberculose. Guide de prise en charge de la tuberculose pharmacorésistante au Burkina Faso: Programme National Tuberculose; 2012
11. Van Deun, Hamid Salim M A, Kumar Das A P, Bastian I, F. Portaels Results of a standardised regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. *INT J TUBERC LUNG DIS* 8(5):560-567
12. Van Deun A, Maug A K J, Hamid Salim M A, Das P K, Sarker M R, Daru P, Rieder H L. Short, highly effective and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Sep 1;182(5):684-92
13. Ntagarukanwa C. TB-MR management in Rwa Rwanda. 17<sup>ème</sup> conférence de l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, Juin 2009, Ouagadougou, Burkina Faso.