

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Incidence de la tuberculose dans le monde
- Figure 2** : Examen microscopique des BAAR
- Figure 3** : Aspects macroscopiques des BAAR sur milieu de Jensen-Löwenstein
- Figure 4** : Mesure du diamètre d'induration
- Figure 5** : Structure de la thyroïde
- Figure 6** : Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes
- Figure 7** : Mécanisme d'action de l'éthionamide et du PAS
- Figure 8** : Automate VIDAS utilisé pour le dosage des hormones
- Figure 9** : Dosage immunométrique à deux sites (sandwich) de la TSH
- Figure 10** : Dosage par compétition des hormones thyroïdiennes
- Figure 11** : Répartition des patients en fonction de l'âge
- Figure 12** : Répartition des patients en fonction du sexe
- Figure 13** : Evolution de la moyenne de FT4 de l'inclusion
- Figure 14** : Comparaison de la moyenne de FT4 à M0 avec les moyennes à M1, M2, M6 et M12

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les antituberculeux de 1^{ère} et de 2^{nde} ligne

Tableau II : Effets secondaires des antituberculeux de 2^e ligne

Tableau III : Moyennes et écart-types des dosages de TSHus, FT4 et FT3

Tableau IV : Répartition des patients en fonction de la valeur de FT4 à M0

Tableau V : Répartition des patients en fonction de la valeur de TSH à M0

Tableau VI : Moyennes et écart-types des valeurs de FT4 à l'inclusion, M1, M2, M6 et M12.

Tableau VII : Fréquence des patients ayant une valeur de FT4 inférieure à la normale de l'inclusion à M12

ABREVIATIONS

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
Am	: Amikacine
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin
DOT	: Directly observed therapy
ELFA	: Enzyme Linked Fluorescence Assay
E	: Ethambutol
ET	: Ecart type
Eto	: Ethionamide
FT3	: Free thyroxine 3
FT4	: Free thyroxine 4
Gtx	: Gatifloxacine
IDR	: intradermoréaction à la tuberculine
INH	: Isoniazide
Lfx	: Levofloxacine
Lzd	: Linezolide
µIU	: Micro unité internationale
Mflx	: Moxifloxacine
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAS	: Acide para-amino salycilique
pmol/l	: Picomole par litre
PNT	: Programme National de Lutte contre la Tuberculose
Z	: Pyrazinamide
R	: Rifampicine
S	: Streptomycine
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TB	: Tuberculose
TBMR	: Tuberculose multirésistante
TBUR	: Tuberculose ultrarésistante

- TSH : Thyroid stimulating hormone
- TSHus : Thyroid stimulating hormone ultrasensible
- UCAD : Université Cheikh Anta Diop
- VIH : virus de l'immunodéficience humaine
- ISTC : International Standards for Tuberculosis Care
- LED : Light Emitting Diode
- IGRA : interferon gamma release assay
- INF γ : Interferon gamma
- MODS : Microscopic-Observation Drug-Susceptibility
- MDR : multidrug-resistant tuberculosis
- XDR : extensively drug-resistant tuberculosis

« Par délibération, la faculté a arrêté que les mentions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation. ».

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
GENERALITES	
I. La tuberculose.....	2
I.1 Epidémiologie.....	2
I.1.1. Agent pathogène	2
I.1.2. Répartition géographique.....	2
I.2.3. Mode de transmission.....	3
I.2. Histoire naturelle.....	3
I.3. Aspects Cliniques.....	4
I.3.1. La primo-infection tuberculeuse.....	4
I.3.2. La tuberculose pulmonaire commune.....	4
I.3.3. La tuberculose miliaire.....	4
I.3.4. Les formes extrapulmonaires de la tuberculose.....	5
I.3.4.1. La tuberculose ganglionnaire.....	5
I.3.4.2. La tuberculose osseuse.....	5
I.3.4.3. L'atteinte tuberculeuse des séreuses.....	5
I.3.4.4. La tuberculose neuroméningée.....	5
I.3.4.5. La tuberculose urogénitale.....	6
I.3.4.6. La tuberculose digestive.....	6
I.3.4.7. Les formes rares de la tuberculose.....	6
I.4. Diagnostic biologique.....	6

I.4.1. Prélèvement.....	6
I.4.2. Examen microscopique.....	7
I.4.3. Culture.....	8
I.4.4. Identification.....	9
I.4.4.1. Méthodes antigéniques par immunochromatographie.....	9
I.4.4.2. Identification des mycobactéries par spectrométrie de masse.	9
I.4.4.3 Méthodes génotypiques.....	9
a) Amplification génique.....	9
b) Test d'hybridation inverse sur bandelette.....	10
c) Test MTB-RIF GeneXpert.....	10
I.4.4.4. Méthodes indirectes.....	10
a) L'intradermoréaction à la tuberculine.....	10
b) Test IGRA.....	12
c) Diaskintest.....	12
I.4.5. Mesure de la sensibilité des antibiotiques.....	12
I.5. Traitement.....	13
II. La résistance aux antituberculeux.....	14
II.1. Définitions.....	14
II.2. La tuberculose multirésistante.....	14
II.2.1. Facteurs de survenue de la tuberculose multirésistante.....	14
II.2.1.1. Facteurs liés au système de santé.....	14
II.2.1.2. Facteurs liés au malade.....	14
II.2.2. Les groupes à risque de tuberculose multirésistante.....	14

II.2.3. Les mécanismes de la résistance.....	15
II.2.4. Diagnostic de la tuberculose multirésistante.....	15
II.2.5. Traitement.....	15
III. La fonction thyroïdienne.....	17
III.1. Anatomie.....	17
III.2. Histologie.....	17
III.3. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	18
III.3.1. Métabolisme de l'iode.....	18
III.3.2. La thyroglobuline.....	18
III.3.3. Synthèse hormonale	18
III.3.4. Libération des hormones thyroïdiennes.....	19
III.4. Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes.....	19
III.4.1. Régulation centrale.....	19
III.4.2. Rôle de l'iode dans la régulation.....	20
III.4.3. Autres modulateurs de la fonction thyroïdienne.....	20
IV. Fonction thyroïdienne et traitement de la tuberculose multirésistante....	21

OBJECTIFS

I. Objectif général.....	23
II. Objectif Spécifiques.....	23

METHODOLOGIE

I. Caractéristiques de l'étude.....	24
I.1. cadre de l'étude.....	24

I.2. Type d'étude.....	24
I.3. Période d'étude.....	24
II. Echantillonnage.....	24
II.1. Population d'étude.....	24
II.2. Critères d'inclusion.....	24
II.3. critères de non inclusion.....	24
II.4. critères d'exclusion.....	24
III. Matériel.....	25
IV. Appareillage et consommable.....	25
V. Techniques de dosage hormonaux.....	26
VI. Collecte des données.....	27
VII. Analyse statistique.....	28

RESULTATS

1) Aspects épidémiologiques.....	29
a) Age.....	29
b) Sexe.....	29
2) Profil thyroïdien à l'inclusion.....	30
3) Evolution de FT4 au cours du traitement.....	31
4) Comparaison des moyennes.....	33

DISCUSSION

1) Age.....	35
2) Sexe.....	36

3) Profil thyroïdien à l'inclusion.....	37
4) Evolution de T4 au cours du traitement.....	38
5) Comparaison des moyennes.....	40
CONCLUSION.....	41
REFERENCES	

INTRODUCTION

La tuberculose humaine est une infection bactérienne contagieuse causée essentiellement par *Mycobacterium tuberculosis*.

Elle demeure un problème de santé publique pour une grande partie de la population mondiale. Selon L'Organisation Mondiale de la santé (OMS), il s'agit de la deuxième cause de décès par maladies infectieuses après l'infection par le virus d'immunodéficiency humaine (VIH) ; en 2015, 10,4 millions de personnes ont contracté cette maladie avec 1,8 million de décès (1).

Au Sénégal, selon le programme national de lutte contre la tuberculose (PNT), 12810 cas de tuberculose ont été notifiés en 2012 avec une mortalité de 3% (2).

L'émergence depuis quelques années de souches de *Mycobacterium Tuberculosis* résistantes à un ou plusieurs antibacillaires menace les efforts déployés pour le contrôle, voire l'élimination de la tuberculose dans le monde (3). En effet, la tuberculose multirésistante, due à un bacille résistant à l'isoniazide et à la rifampicine (les deux médicaments antituberculeux de première intention les plus efficaces) a affecté en 2015 environ 480.000 personnes dans le monde (1).

Son traitement nécessite des médicaments dits de deuxième intention, qui sont toxiques, et qui nécessitent une administration de longue durée (jusqu'à deux ans de traitement) (4, 5).

Cette toxicité affecte plusieurs organes entraînant des effets secondaires parmi lesquels figure l'hypothyroïdie (6, 7).

Les symptômes de l'hypothyroïdie sont vagues et non spécifiques, et la maladie peut donc échapper facilement aux cliniciens (8).

C'est pourquoi un suivi biologique est nécessaire en vue de détecter rapidement les effets toxiques de ces molécules pour une prise en charge rapide et adéquate. D'où l'intérêt de cette étude qui porte sur l'évaluation de la fonction thyroïdienne au cours du traitement de la tuberculose multirésistante.

GENERALITES

I. LA TUBERCULOSE

I.1. EPIDEMIOLOGIE

I.1.1. Agent pathogène (9)

L'agent pathogène responsable de la tuberculose appartient au complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Il inclut *Mycobacterium tuberculosis* (le principal), *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae* et *M. pinnipedi*.

Classe : **Schizomycetes**

Ordre : **Actinomycetales**

Famille : **Mycobacteriaceae**

Genre : ***Mycobacterium***

Il occasionne dans 75 % des cas des infections pulmonaires associées ou non à d'autres localisations, et dans 25 % des cas, des infections extrapulmonaires (osseuses, méningées, ganglionnaires, pleurales, urogénitales, etc.) (3).

I.1.2. Répartition géographique

Sur le plan géographique, c'est la région d'Afrique qui présente les plus forts taux de morbidité avec un taux d'incidence en 2012 de 255 cas/100000 habitants (1).

Les pays les plus touchés sont l'Afrique du sud, (1000/100000 habitants), le Zimbabwe (562/100000 habitants), le Botswana (408/100000 habitants), le Gabon (428/100000 habitants) et la République Démocratique du Congo (327/100000 habitants) (1).

La mortalité et la morbidité importantes, observées dans les pays en développement, s'expliquent en partie par une fréquence élevée de la coïnfection par le VIH.

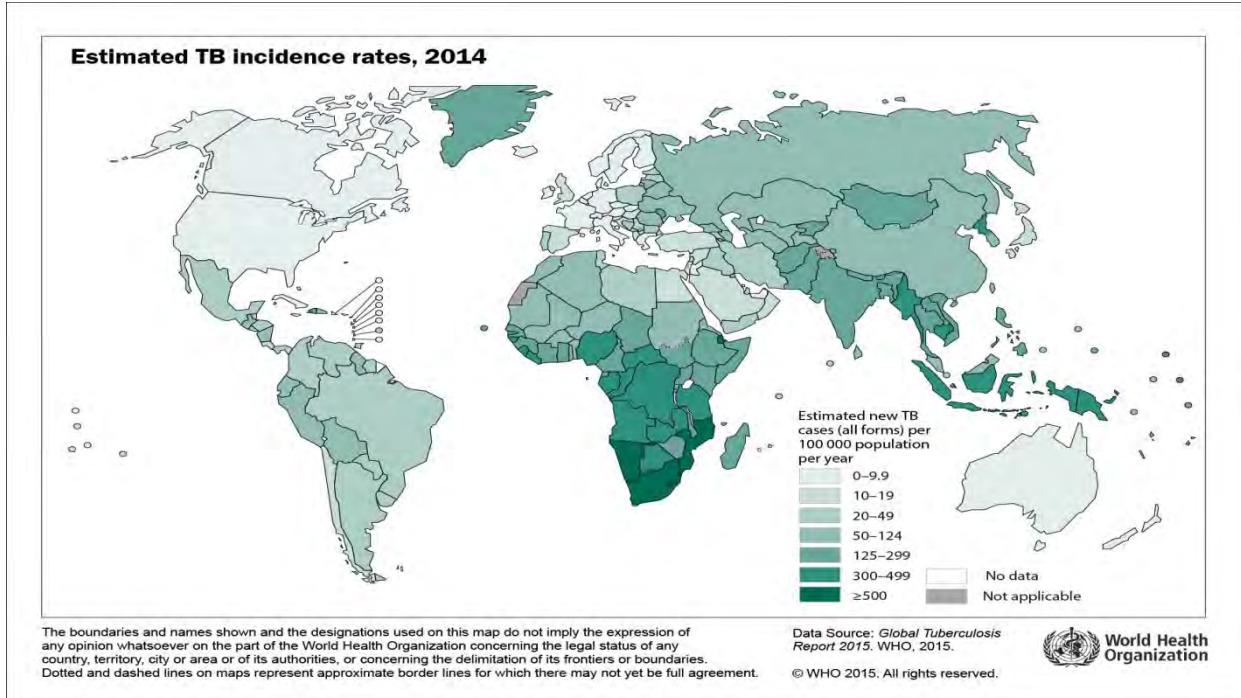


Figure 1 : Incidence de la tuberculose dans le monde (année 2014)

I.1.3. Mode de transmission

L'infection tuberculeuse a un réservoir quasi exclusivement humain. Elle se transmet par voie aérienne directe, principalement interhumaine, par la dispersion de gouttelettes de salive et de sécrétions bronchiques aérosolisées. Ces sécrétions sont produites en particulier par la toux des personnes infectées (10).

I.2. HISTOIRE NATURELLE (10)

Le premier contact avec le bacille tuberculeux s'appelle la primo-infection tuberculeuse. Plus de 90 % des primo-infections tuberculeuses vont évoluer vers une infection tuberculeuse latente, et 5% vont évoluer vers une tuberculose active. La tuberculose latente se définit par le portage chronique du bacille tuberculeux malgré l'apparente guérison de l'épisode de primo-infection. Selon les estimations, 2 milliards de personnes à travers le monde seraient porteuses d'une infection tuberculeuse latente. Elles sont à risque de développer à tout moment une tuberculose active.

La tuberculose active (ou tuberculose maladie) est la réactivation de bacilles quiescents. Elle est le plus fréquemment pulmonaire. Cet épisode peut survenir à n'importe quel moment. Une défaillance de l'immunité à médiation cellulaire favorise cette réactivation.

I.3. ASPECTS CLINIQUES

I.3.1. Primo-infection tuberculeuse

La primo-infection tuberculeuse est souvent asymptomatique. Elle peut aussi conduire à une discrète altération de l'état général avec fièvre modérée et asthénie.

Si le premier contact avec l'agent infectieux se fait sur un terrain débilité (immunodépression liée à l'infection par le VIH par exemple), ou chez un sujet âgé, l'évolution peut se faire d'emblée vers une pneumonie avec lésion excavée et dissémination par voie bronchogène. La dissémination par voie sanguine et lymphatique est aussi possible. Elle conduit à la miliaire tuberculeuse (11, 12)

I.3.2. Tuberculose pulmonaire commune

Il est classiquement retrouvé une toux chronique, des expectorations mucopurulentes, une anorexie, une perte de poids, une fièvre plutôt vespérale, des sueurs nocturnes et des crachats hémoptoïques, voire une hémoptysie. Il est aussi possible que les patients ne présentent aucun signe ou symptôme de la maladie (13).

I.3.3. Tuberculose miliaire

La forme miliaire de la maladie correspond à une infection généralisée. Elle se dissémine par voie hématogène (poumons, foie, rate, moelle osseuse, méninges, etc.). L'éthylisme chronique, la cirrhose hépatique, un cancer évolutif, la grossesse (en particulier pendant la période du post-partum), un traitement immunosuppresseur sont des facteurs reconnus comme prédisposants (11, 12).

I.3.4. Formes extrapulmonaires de la tuberculose

Elles peuvent être associées ou non aux formes pulmonaires.

I.3.4.1. Tuberculose ganglionnaire

Cette forme est la plus fréquente des tuberculoses extrapulmonaires. La lésion est en général cervicale, unilatérale et unique. Elle est plus souvent associée à une localisation pleuropulmonaire concomitante et à des signes généraux, tels que fièvre et perte de poids (11, 12).

I.3.4.2. Tuberculose osseuse

La plus fréquente des localisations ostéoarticulaires est la spondylodiscite tuberculeuse, ou mal de Pott. Elle se manifeste par une atteinte vertébrale et discale avec formation d'abcès froids paravertébraux. Ils peuvent entraîner des déformations rachidiennes, des tassemements, ainsi que des compressions médullaires (11, 12).

I.3.4.3. Atteinte tuberculeuse des séreuses

L'atteinte pleurale ou péricardique se fait par suffusion de contiguïté.

La péritonite tuberculeuse résulte soit de la contiguïté avec un organe infecté (ganglion, intestin, trompe), soit de la dissémination d'une forme miliaire (11, 12).

I.3.4.4. Tuberculose neuroméningée

La méningite tuberculeuse se présente sous la forme d'une méningite isolée, avec un début insidieux, avec anorexie, fièvre, amaigrissement, vomissements et céphalées. Des troubles du comportement (irritabilité, apathie) peuvent aussi s'observer. À un stade plus tardif apparaissent les troubles neurologiques, à type de convulsions, troubles de conscience, ou paralysies oculomotrices.

I.3.4.5. Tuberculose urogénitale

Une tuberculose rénale peut survenir dans l'évolution de la maladie. Chez la femme, une salpingite est en général inaugurale de la tuberculose génitale. Elle peut s'étendre aux autres organes génitaux et occasionner une stérilité.

I.3.4.6. Tuberculose digestive

La contamination du tube digestif se fait par déglutition de sécrétions contaminées. Les lésions pouvant aller de l'ulcération à la masse pseudotumorale. La maladie peut évoluer vers l'hémorragie, l'obstruction, la fistulisation, la perforation.

I.3.4.7. Formes rares de tuberculose

- La tuberculose laryngée : forme rare mais hautement contagieuse.
- L'otite tuberculeuse : rare, son diagnostic est souvent manqué devant l'absence de manifestations spécifiques (otorrhée indolore, perforation tympanique).
- La tuberculose des glandes surrénales peut provoquer une hypertrophie des glandes avec ou sans calcifications. Elle est responsable d'une insuffisance surrénalienne d'aggravation lente.
- La tuberculose oculaire : la recherche de tubercules de Bouchut devrait être systématique devant toute tuberculose.
- Des lésions tuberculeuses cutanées ont été décrites, surtout par le passé

I.4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic de certitude d'une tuberculose maladie repose toujours sur l'identification des mycobactéries du complexe *tuberculosis*. Le diagnostic bactériologique conventionnel, qui reste d'actualité, comprend différentes étapes que sont l'examen microscopique, la culture, l'identification et l'antibiogramme.

I.4.1. Prélèvement

La majorité des prélèvements est d'origine respiratoire. Les crachats spontanés de bonne qualité sont recueillis le matin à jeun. En l'absence de crachat, ou en

cas de crachats de mauvaise qualité, le tubage gastrique le matin à jeun avant le lever représente une alternative.

L'émission des germes, discontinue et parfois faible, nécessite de répéter le prélèvement 3 jours de suite. L'OMS et l'ISTC (International Standards for Tuberculosis Care) recommandent le prélèvement d'au moins 2 crachats pour le diagnostic. Le recueil d'un troisième crachat permettrait une augmentation du taux diagnostique de 2 à 3 % (14).

En cas de négativité de l'examen des crachats, une fibroscopie bronchique peut être proposée pour aspiration, biopsie ou lavage bronchoalvéolaire.

Les prélèvements d'origine extrarespiratoire sont analysés dans les mêmes conditions (liquides d'épanchement, LCR, urines, biopsies, liquide de ponctions, etc.) que les crachats.

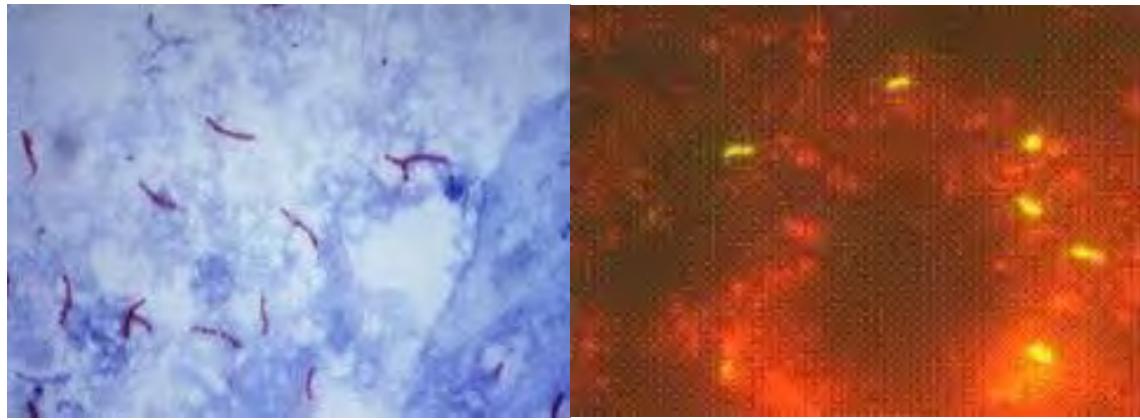
I.4.2. Examen microscopique

L'examen direct des prélèvements en microscopie après coloration de Ziehl-Neelsen permet la découverte de BAAR dans la moitié des cas. Cet examen peu coûteux et rapide permet une approximation quantitative du nombre de germes excrétés.

La coloration fluorescente à l'auramine, plus sensible que celle de Ziehl-Neelsen (coloration de référence) requiert un microscope à lampe à mercure, supplantée récemment par l'utilisation de *light emitting diode* (LED), moins coûteuse, plus robuste et de performance identique (15).

Les bactéries responsables de la tuberculose sont des mycobactéries du complexe tuberculosis : *M. tuberculosis*, exceptionnellement *M. bovis* et *M. africanum*. Ce sont des bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR) (13).

Ils apparaissent sous forme de bacilles verts fluorescents sur fond rouge pour les frottis colorés à l'auramine et rosés sur fond bleu après coloration de Ziehl-Neelsen (16).



(a)

(b)

Figure 2 : Examen microscopique des BAAR

(a) = Détection des BAAR après coloration de Ziehl Neelsen

(b)= Détection des BAAR après coloration à l'auramine

I.4.3. Culture

Tous les prélèvements doivent être systématiquement mis en culture sur milieu de Jensen-Löwenstein. Elle permet d'obtenir la souche et de l'identifier.

Les bactéries du complexe *tuberculosis* sont à croissance lente. Les cultures positives poussent en 3 à 6 semaines. Le développement de cultures en milieux liquides a permis de raccourcir les délais de pousse. La méthode la plus performante associe culture en milieu solide et liquide (17, 18).



Figure 3 : Aspects macroscopiques des BAAR sur milieu de Jensen-Löwenstein

I.4.4. Identification

I.4.4.1. Méthodes antigéniques par immunochromatographie

Il existe deux types de tests immunochromatographiques pour la recherche du complexe *tuberculosis*.

Le premier test d'identification après culture repose sur la détection de l'antigène MPT64, protéine incriminée dans la virulence et secrétée par les mycobactéries du complexe *tuberculosis*. Cette détection sur kit unitaire est réalisée en 15 minutes à partir de culture en milieu solide ou liquide (19).

Le deuxième test par immunochromatographie est réalisé directement sur les urines du patient suspect de tuberculose et repose sur la détection d'un glucolipide appelé lipoarabinomannane, composant majoritaire de la paroi bactérienne.

I.4.4.2. Identification des mycobactéries par spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse de type Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time Of Flight (MALDI-TOF) a permis de faciliter et d'accélérer l'identification des espèces bactériennes. Cette technique permet l'identification du complexe *tuberculosis* ainsi que l'identification de la majorité des mycobactéries atypiques à partir des cultures (20, 21).

I.4.4.3 Méthodes génotypiques

a) L'amplification génique

Les tests d'amplification génique (TAG) ont pour objectif d'augmenter le nombre de copies d'un segment cible d'acide nucléique de manière à permettre sa détection. Ils permettent théoriquement de détecter rapidement la présence de *M. tuberculosis* complex dans les prélèvements en cas d'examen microscopique négatif.

L'amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) permet de détecter des mutations génétiques ponctuelles de *M. tuberculosis complex* impliquées dans les résistances aux antibiotiques.

L'utilisation de la PCR directement sur les prélèvements, bien que très spécifique, est moins sensible pour le diagnostic de tuberculose que la culture classique (22). Les résultats des TAG sont obtenus très rapidement (potentiellement 24 heures, voire 1 heure avec la PCR en temps réel).

b) Test d'hybridation inverse sur bandelettes (MTBDR®plus, Hain LifeScience)

Ces tests correspondent à une amplification d'ADN couplée à une hybridation sur bandelettes et sont utilisées en routine pour l'identification des mycobactéries, mais aussi pour la détection de la résistance aux antituberculeux. L'identification se fait en quelques heures à partir de la culture (23).

c) Test MTB-RIF GeneXpert®

Ce test détecte *M. tuberculosis complex* en moins de 2 heures, avec une sensibilité beaucoup plus élevée que l'examen direct en microscopie des expectorations. Chez les patients infectés par le VIH, ce test présente un taux de détection de 45 % supérieur à celui de l'examen direct en microscopie (24).

I.4.4.4 Méthodes indirectes

L'intradermoréaction (IDR) et les tests de libération d'interféron gamma (IGRA) visent à mettre en évidence la mémoire immunitaire suite à un contact avec une mycobactérie du complexe tuberculose.

a) Intradermoréaction à la tuberculine

Encore appelé test de Mantoux, cet examen cutané explore la réaction d'hypersensibilité retardée induite par les antigènes mycobactériens. La réalisation technique de l>IDR consiste en l'injection d'un volume exact de 0,1 mL de la solution liquide de tuberculine dans le derme de la face antérieure de

l'avant-bras. Elle fait apparaître immédiatement une papule par soulèvement du derme prenant un aspect de peau d'orange, témoin d'une bonne réalisation de la technique. Une infiltration localisée de la peau provoquée par l'œdème et l'accumulation de lymphocytes sensibilisés apparaît dans les 24 à 72 heures suivant l'injection (25). La lecture de l>IDR se fait idéalement à la 72ème heure, bien qu'elle puisse être différée jusqu'au 5ème jour chez les sujets âgés pour lesquels la réaction peut se développer plus lentement. L'induration se développe autour du point de ponction. Ses limites sont déterminées par la palpation (figure 4).



Figure 4 : Mesure du diamètre d'induration

Interprétation du diamètre d'induration

❖ Diamètre compris entre 5-9 mm : IDR considérée positive si :

- patients infectés par le VIH
- cas contact avec une tuberculose active
- personnes guéries d'une ancienne tuberculose
- patients transplantés
- patients insuffisants rénaux ou hépatiques chroniques
- patients immunodéprimés

❖ Diamètre compris entre 10-15mm : IDR considérée positive si :

- patients nés dans des régions de forte endémie
- usagers de drogues par voie intraveineuse

- personnels de santé et de laboratoire
- personnels et résidents de lieux à forte promiscuité
- enfants de moins de 5 ans ou présence de tuberculose active dans la famille
 - ❖ Diamètre supérieur à 15mm : IDR considérée positive dans tous les cas

b) Tests IGRA

L'IFN- γ est une des cytokines clé sécrétée par les lymphocytes T en réponse à l'infection à *Mycobacterium tuberculosis*. Les tests IGRA reposent sur la détection de la production d'IFN- γ par les cellules mononucléées sanguines du patient après contact avec des protéines spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* : ESAT-6, CFP-10 et TB7.7. Ces tests, par rapport à l'intradermoréaction à la tuberculine, sont plus spécifiques (90 à 100 %), reproductibles, et ne nécessitent pas que le patient soit revu à 72 heures (26, 27).

c) Diaskintest®

C'est un test cutané (28) qui repose sur l'injection intradermique d'une solution de 0,1 mL d'un complexe protéique hétérodimérique spécifique de *M. tuberculosis* complex, avec mesure du résultat à 72 heures. Ce complexe est formé de CFP-10 (culture filtrate protein 10) et de ESAT-6 (early secretory antigenic target protein 6).

L'avantage par rapport à l>IDR classique serait l'absence de réaction faussement positive chez les sujets vaccinés par le BCG. Les auteurs mettent en avant l'intérêt du Diaskintest® chez les enfants et les adolescents de moins de 15 ans, vaccinés récemment, pour lesquels les IGRAs ne sont pas utilisés (28).

I.4.5. Mesures de la sensibilité aux antibiotiques

La méthode classiquement utilisée pour mesurer la sensibilité aux antibiotiques d'une souche de *M. tuberculosis* complex est la méthode des proportions. Elle permet de déterminer la proportion de bacilles résistants à chaque antibiotique (29). Elle est effectuée à partir de la primoculture sur milieu solide de

Lowenstein-Jensen. Les résultats sont obtenus après 3 à 6 semaines d'incubation, soit souvent 2 à 3 mois après la mise en culture du prélèvement.

L'antibiogramme en milieu liquide vise à évaluer la proportion de mutants résistants au sein d'une souche de *M. tuberculosis* complex. L'avantage de cette méthode est son délai de réponse : 8 à 10 jours au lieu de 3 à 6 semaines pour les milieux solides.

I.5. TRAITEMENT

Le traitement standard dure 6 mois (30). Il repose sur l'administration quotidienne d'une seule prise orale à jeun d'antibiotiques, de préférence le matin. Le traitement d'attaque dure 2 mois avec l'Isoniazide, la Rifampicine, le Pyrazinamide et l'Ethambutol, suivi d'une phase d'entretien pendant les 4 mois suivants avec l'Isoniazide et la Rifampicine (Tableau 1).

Tableau I : Les antituberculeux de 1^{ère} et de 2^{nde} ligne (2)

Groupe	Agents	médicaments
1	Antituberculeux de première intention	Isoniazide (INH), Rifampicine (R), Ethambutol (E), Pyrazinamide (Z)
2	Injectables	Streptomycine (S), Kanamycine (Km), Amikacine (Am), Capréomycine (Cm), Viomycine (Vi)
3	fluoroquinolones	Ciprofloxacin (Cfx), Ofloxacin (Ofx), Lévofoxacin (Lfx), Gatifloxacine (Gtx), Moxifloxacine (Mflx), Bedaquiline (Bdq)
4	Antituberculeux de deuxième intention	Ethionamide (Eto), Protonamide (Pto), Cyclosérine (Cs), Terizidone (T), Acide Para-AminoSalicylique (PAS)
5	Antituberculeux de deuxième intention dont l'efficacité n'est pas certaine	Clofazimine (Cfz), Amoxicilline /Ac Clavulanique, Thioacetazone, Imipenem, INH à forte dose, Claritromycine (Cir), Linezolide (Lzd)

II. LA RESISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX

II.1. Définitions (2)

- Monorésistance : Résistance à une des molécules de 1^{re} ligne (R, INH, Z, E, S)
- Polyrésistance : Résistance à au moins 2 des molécules de 1^{re} ligne (R, INH, Z, E, S). Si c'est R et H on parle de multirésistante.
- Multirésistance (TBMR ou MDR) : Résistance à la fois à l'Isoniazide et à la Rifampicine
- Ultrarésistance (TBUR ou XDR) : TBMR + résistance à une fluoroquinolone + au moins un des aminosides injectables utilisés dans le traitement de la tuberculose multirésistante.

II.2. Tuberculose multirésistante (2)

II.2.1. Facteurs de survenue de la tuberculose multirésistante

II.2.1.1. Facteurs liés au système de santé

- Difficultés d'accès géographique aux structures sanitaires
- Problèmes de qualité des médicaments ou d'approvisionnement
- Insuffisances dans la prise en charge des malades (accueil, traitement inadéquat, mauvaise communication, non-respect des recommandations surtout le TDO...)

II.2.1.2. Facteurs liés au malade

- Irrégularité ou mauvaise observance du traitement de première ligne
- Contact proche avec un cas de TB-MR
- Précarité socio-économique
- Co-morbidité : infection à VIH, diabète, etc.

II.2.2. Groupes à risque de tuberculose multirésistante

- Tous les cas de retraitement (Echec, Rechute, Reprise de traitement),
- Contact de cas de TB-MR symptomatique
- Co-infecté TB/VIH,
- Personnel de santé diagnostiqués tuberculeux

II.2.3. Mécanismes de la résistance

Contrairement aux autres bactéries pathogènes qui acquièrent en général leur résistance aux antibiotiques par transfert horizontal de plasmides ou transposons portant des gènes de résistance, l'acquisition de résistance chez *M. tuberculosis* provient presque toujours d'altérations spontanées de gènes chromosomiques spécifiques sous la forme de mutations ponctuelles non-synonymes, de délétions ou insertion (31).

Actuellement, les mutations impliquées dans la résistance de *M. tuberculosis* aux antibiotiques ont été mises en évidence dans les gènes codant les protéines cibles de l'antibiotique, diminuant l'affinité de la cible pour cet antibiotique (31).

II.2.4. Diagnostic de la tuberculose multirésistante

L'OMS recommande la réalisation de l'antibiogramme standard en concomitance avec le test MTB-RIF GeneXpert® (2).

Le test de sensibilité aux antibiotiques basé sur l'observation microscopique (Microscopic-Observation Drug-Susceptibility ou MODS) est une technique utilisée pour le diagnostic rapide de la tuberculose active dans les pays à forte prévalence. Elle permet d'obtenir un résultat en une dizaine de jours, avec indication des éventuelles résistances à l'isoniazide et à la rifampicine (18).

II.2.5. Traitement (2)

➤ Protocole

Le traitement standard de la tuberculose est inefficace sur les souches multirésistantes de *M. tuberculosis* complex. Le traitement de la TBMR doit comporter au moins 4 antituberculeux efficaces. Le traitement se déroule en 2 phases :

- une phase intensive d'au moins 6 mois pendant laquelle on administre l'agent injectable

- suivi d'une phase d'entretien avec administration des médicaments sous TDO (traitement directement observé) strict pendant toute la durée du traitement.

La durée de la phase injectable est guidée par la conversion de culture. Les médicaments sont pris à jeûn de préférence ou deux heures après un repas en cas d'intolérance digestive. Les posologies des médicaments sont déterminées suivant le poids du patient et le traitement se fait en ambulatoire en première intention. Ce traitement est à haut risque d'intolérance et de toxicité.

Le régime adopté au Sénégal :

6 Am-Z-Cs-PAS-Lfx-Eto / 18 Z-PAS-Lfx-Eto

Une phase intensive d'au moins 6 mois pendant laquelle on administre l'agent injectable, suivie d'une phase d'entretien de 18 mois.

➤ Effets secondaires

Tableau II : Effets secondaires des antituberculeux de 2^e ligne

Molécules	Effets secondaires
➤ Pyrazinamide (32, 33, 34)	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatite cytolytique - Arthralgies - Rashs urticariens diffus - Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales - Fièvres isolées - Thrombopénies
Aminosides et polypeptides (34, 35)	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicités cochléo-vestibulaires et rénales
Thioamides (34, 35)	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gastro-intestinaux - Toxicité hépatique - Syndromes pellagroïdes - Hypothyroidie
Acide para-amino-salicylique (PAS) (34, 35)	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gastro-intestinaux - Hypothyroidie - Accidents hémolytiques
Cyclosérine (34, 35)	<ul style="list-style-type: none"> - Convulsions ou manifestations psychiatriques (excitations psychomotrices, troubles du langage, états confusionnels - Epidermolyse

III. La fonction thyroïdienne

III.1. Anatomie (36, 37)

La thyroïde est une glande située dans la partie antéro-inférieure du cou, en avant des six premiers anneaux de la trachée sous le cartilage. Elle est constituée par deux lobes latéraux ovoïdes, réunis par un isthme duquel se détache parfois un lobe intermédiaire ou pyramide de Lalouette, ce qui lui donne globalement la forme d'un H ou d'un papillon.

III.2. Histologie (36, 37)

La thyroïde est constituée de lobules, eux-mêmes divisés en 20 à 40 follicules. Ce follicule thyroïdien, ou vésicule, est l'unité anatomique et fonctionnelle. On en trouve environ trois millions dans une glande adulte (figure 5).

Ces follicules sont constitués d'une paroi épithéliale délimitant un espace rempli par une substance amorphe appelée colloïde. Deux types de cellule composent l'épithélium :

- les cellules folliculaires proprement dites, ou thyrocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes ;
- les cellules C ou para folliculaires secrétant la thyrocalcitonine.

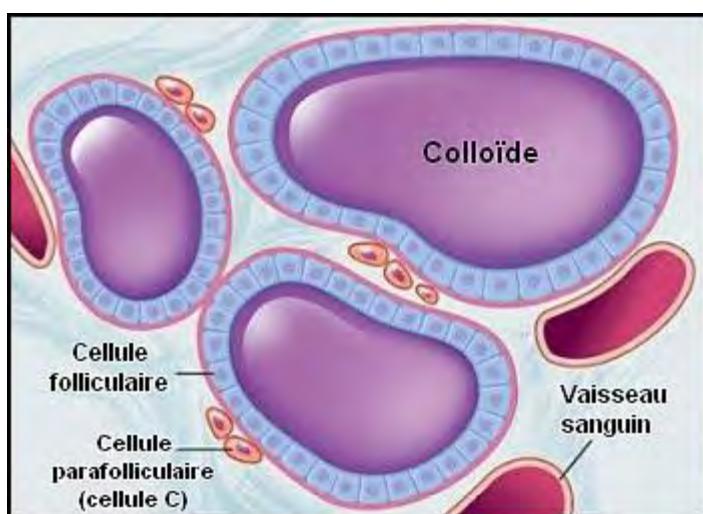


Figure 5: Structure de la thyroïde

III.3. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

III.3.1. Le métabolisme de l'iode (37, 38)

L'iode est le constituant essentiel à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Une thyroïde ‘normale’ en contient environ 10g.

L'apport iodé principal est l'alimentation (crustacés et poissons surtout, ou ajoute au sel de table). Chez l'adulte, l'apport journalier optimal devrait être de 150 µg. Il existe également une production endogène d'iode, par désiodation périphérique et intrathyroïdienne des hormones thyroïdiennes.

L'iode circule dans le plasma sous forme d'iodure (I^-), et est majoritairement éliminé par voie urinaire (60%). Le reste est capté au niveau du pôle basal des thyrocytes.

III.3.2. La thyroglobuline (37)

La thyroglobuline est une glycoprotéine spécifique de la thyroïde, stockée dans la lumière folliculaire où elle constitue jusqu'à 95% de la colloïde. Elle est synthétisée par les thyréocytes et excrétée dans la lumière folliculaire. On peut la considérer comme une prohormone thyroïdienne car c'est l'iodation de ses résidus tyrosyls terminaux qui est à l'origine de la formation des hormones thyroïdiennes.

III.3.3. La synthèse hormonale (37)

La thyroglobuline et les ions iodures se retrouvent donc dans la colloïde. Avant l'iodation des résidus tyrosine, il y a oxydation de l'iodure I^- par la thyroperoxydase pour obtenir une espèce oxydée réactive I^+ : c'est l'organification de l'iode.

Les ions I^+ se substitueront à des atomes d'hydrogène contenus dans les résidus tyrosine (Iodation des résidus tyrosine) aboutissant à la formation de mono- ou di-iodotyrosines (MIT ou DIT) selon le nombre d'atomes d'iode fixé sur le résidu.

La thyroperoxydase catalyse également le couplage des iodotyrosines entre elles pour former des iodothyronines : ce sont la tri-iodothyronine (T3) ou tetra-iodothyronine (T4 ou thyroxine) ou encore la T3-reverse ou r-T3, hormone inactive.

III.3.4. Libération des hormones thyroïdiennes. (36, 37, 38)

La thyroglobuline iodée contenant les hormones T3 et T4 est capturée par endocytose par le thyrocyte et forme des compartiments intracellulaires dans lesquels elle est en contact avec des enzymes lysosomiales. Les hormones T3 et T4 sont libérées dans le cytoplasme par protéolyse. Les MIT et les DIT sont rapidement désiodés par une iodotyrosine desiodase.

Les hormones passeraient du cytoplasme aux capillaires sanguins par diffusion passive ou grâce à des protéines transporteuses encore non identifiées.

Dans le plasma, les hormones sont liées à des protéines de liaison : principalement à la *Thyroxine Binding Protein* ou TBG, mais aussi à l'albumine et à la pré-albumine.

Les fractions libres représentent moins de 1% des quantités totales de T3 et T4.

La quantité de tetra-iodothyronine (T4) synthétisée est trois fois plus importante que celle de la tri-iodothyronine (T3) alors qu'elle est beaucoup moins active. La T4 est en réalité un précurseur de la T3, avec une demi-vie beaucoup plus longue (environ 7 jours contre 36h). Au niveau des organes, 20% de la T3 utilisée est d'origine thyroïdienne, le reste provenant de la désiodation de la T4.

III.4. La régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Il existe plusieurs mécanismes de contrôle de la synthèse hormonale ; le plus important se situe au niveau central.

III.4.1. La régulation centrale.

La synthèse des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle d'une glycoprotéine appelée *Thyroid Stimulating Hormone* ou TSH secrétée par l'antéhypophyse, elle-même sous le contrôle de la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*) (36, 37).

La T3 et la T4 exercent quant à elles un rétrocontrôle, leur augmentation entraînant une diminution de la sécrétion de la TRH et une moindre sensibilité de l'antéhypophyse (figure 6).

III.4.2. Le rôle de l'iode dans la régulation.

L'apport d'iode conditionne le fonctionnement de la thyroïde. Une carence iodée va augmenter la sensibilité des thyréocytes à la TSH, provoquant une hypertrophie et une hyperplasie de ces cellules (36, 38).

III.4.3. Les autres modulateurs de l'activité thyroïdienne.

Des signaux autres que la TSH et l'iode modulent également le fonctionnement de la thyroïde : des neurotransmetteurs, des facteurs de croissance et des cytokines (37).

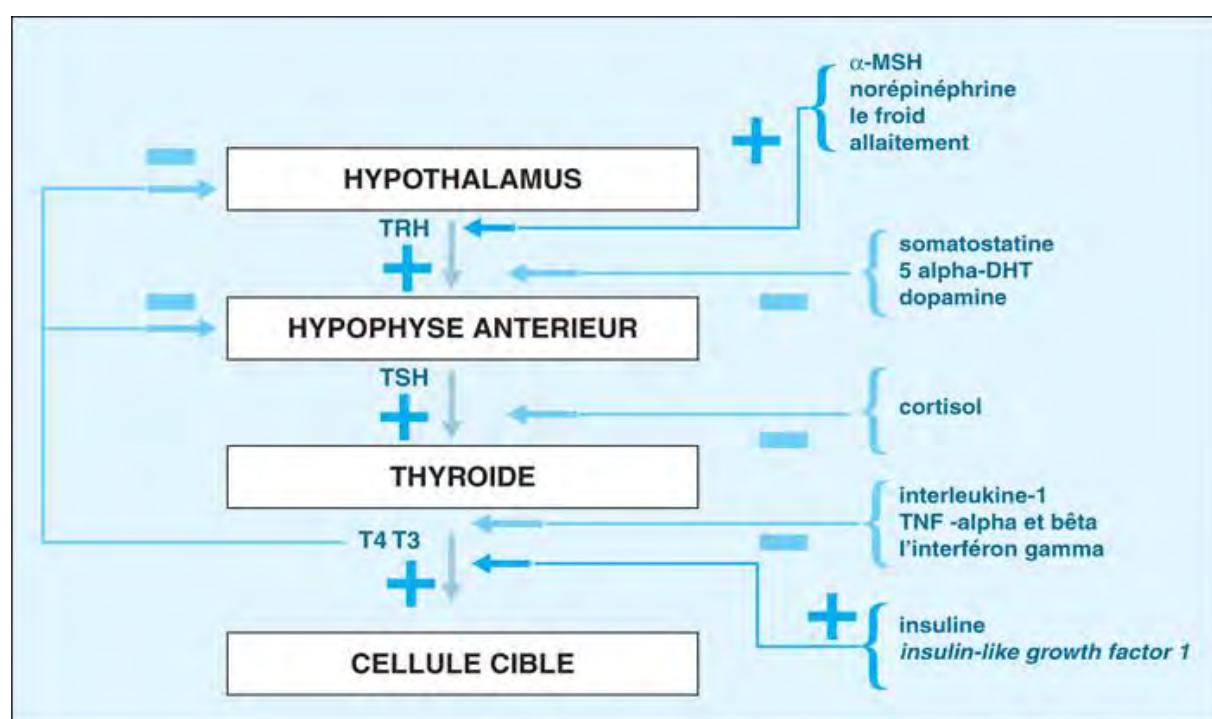


Figure 6 : Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

IV. Fonction thyroïdienne et traitement de la tuberculose multirésistante

Des études ont montré l'action de certains antituberculeux sur la thyroïde. Il s'agit de l'éthionamide et de l'acide para-amino-salicylique (PAS), qui tous deux inhiberaient l'organification de l'iode dans la thyroïde, c'est-à-dire le passage de l'iode minéral (I^-) à l'iode organique (I^+) (40, 41, 42) (figure 7).

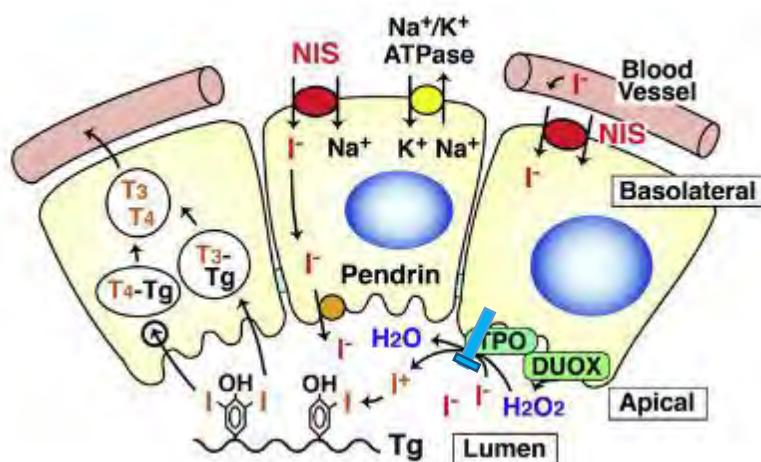


Figure 7 : Mécanisme d'action de l'éthionamide et du PAS (schéma modifié) (39)

OBJECTIFS

I. Objectif général

Evaluer la fonction thyroïdienne au cours du traitement de la tuberculose multirésistante.

II. Objectifs spécifiques

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients
- Déterminer le profil thyroïdien des patients avant le traitement
- Décrire l'évolution de FT4 au cours des 12 premiers mois du traitement
- Comparer les valeurs de FT4 avant le traitement avec les valeurs de FT4 au cours du traitement

METHODOLOGIE

I. Caractéristique de l'étude

I.1. Cadre de l'étude

Notre étude a été réalisée au laboratoire de biochimie et biologie moléculaire de l'UCAD, où se fait le suivi biologique des patients TBMDR en charge du programme national de lutte contre la tuberculose (PNT)

I.2. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective analytique des dosages des hormones thyroïdiennes de patients atteints de tuberculose multi résistante.

I.3. Période d'étude

Elle concernait la période allant d'Octobre 2010 à Janvier 2017.

II. Echantillonnage

II.1. Population d'étude

Elle concernait tous les patients atteints de tuberculose et notifiés au niveau du Programme National de lutte contre la Tuberculose.

II.2. Critères d'inclusion

- Avoir une tuberculose multirésistante confirmée par le laboratoire de bactériologie après une culture et un test de sensibilité aux antibiotiques.
- Accepter de signer la lettre de consentement
- Ne pas voyager durant toute la durée de son traitement
- Accepter de se faire traiter selon les conditions de prise en charge du PNT.

II.3. Critères de non inclusion

Tout patient ne respectant pas un seul des critères sus cités ne sera pas inclus dans l'étude.

II.4. Critères d'exclusion

- Traitement mal conduit
- abandon du traitement

- et absence de dosages des hormones aux périodes prédéfinies par le protocole de suivi.

III. Matériel

Il s'agissait de sérum obtenu après centrifugation (3000 tours/mn pendant 5 minutes) de sang recueilli dans des tubes secs. Les prélèvements de sang veineux ont été effectués au pli du coude entre 8 heures et 8 heures 30 mn chez des sujets à jeun depuis 12 heures. Les sérums obtenus ont été analysés le même jour.

IV. Appareillage et consommables

Tous les dosages ont été réalisés sur un automate multiparamétrique d'immuno analyse de type VIDAS qui permet le traitement en série ou au coup par coup des analyses (figure 7). Il utilise la technologie ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

Un système informatique incorporé permet l'archivage des résultats.



Figure 8 : Automate VIDAS utilisé pour le dosage des hormones

Matériels et consommables

- Tubes de prélèvement sans anticoagulant
- Gants
- Matériel de prélèvement sous vide

- Micropipette à volume réglable
- Centrifugeuse de paillasse
- Portoirs pour tubes
- Coffrets de réactifs et consommables prêts à l'emploi

V. Techniques de dosages hormonaux

➤ THSus

Principe : c'est un test quantitatif permettant un dosage de 3^e génération de l'hormone thyréotrope humaine par technique ELFA. Le principe est basé sur une méthode sandwich en une étape avec détection finale en fluorescence.

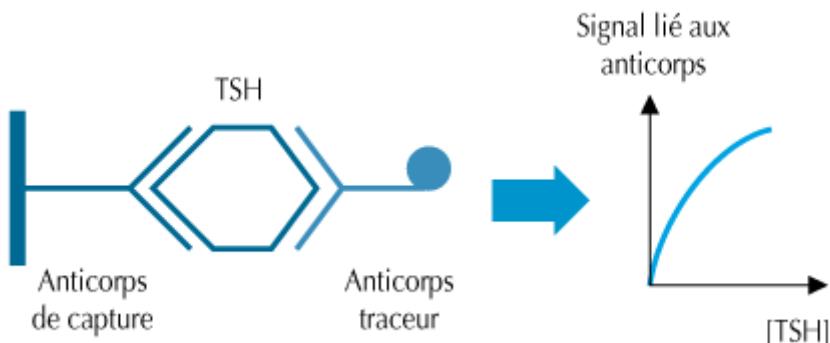


Figure 9 : Dosage immunométrique à deux sites (sandwich) de la TSH

Réactifs :

- cartouches TSH3
- Cônes
- Contrôles TSH3
- Calibreurs TSH3
- Diluants TSH3
- Carte MLE

Valeurs seuils : 0,27 µIU/ml – 4,7 µIU/ml

➤ FT4 et FT3

Principe : il est basé sur une méthode immunoenzymatique par compétition avec une détection finale en fluorescence.

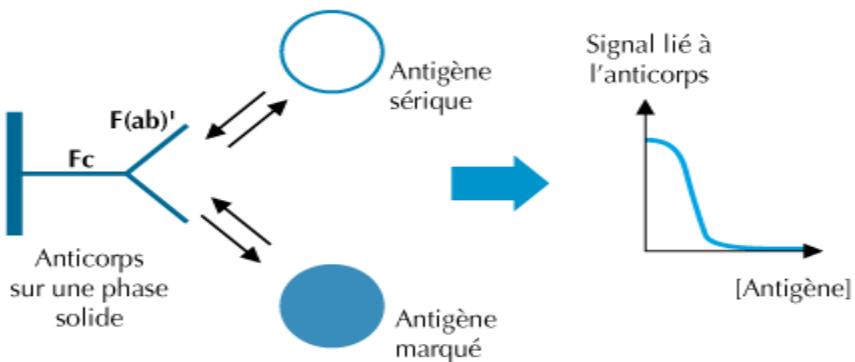


Figure 10 : Dosage par compétition des hormones thyroïdiennes

Réactifs :

- Cartouches FT3 et FT4
- Cônes FT3 et FT4
- Calibreurs FT3 et FT4
- Carte MLE

Valeurs seuils :

- **FT4 : 10,6 - 19,4 pmol/l**
- **FT3 : 4 - 8,3 pmol/l**

Dans notre étude, seul le taux de FT4 a été évalué après l'institution du traitement. Nous avons donc considéré comme hypothyroïdie, toute valeur de TSH > 4,7 mIU/l, ou au cas échéant, toute valeur de FT4 < 10,6 pmol/l.

VI. Collecte des données

Nos données ont été collectées dans le registre de laboratoire et ont porté sur :

- les caractéristiques sociodémographiques des patients (âge, sexe)
- les résultats des dosages des paramètres de surveillance de la fonction thyroïdienne au cours du traitement :
 - L'hormone thyréostimulante (TSH)

- La thyroxine ou tétraiodothyronine (FT4)
- La triiodothyronine (FT3)

La collecte des données biologiques a été réalisée selon le calendrier suivant :

- M0 (inclusion) : bilan pré thérapeutique
- M1 : bilan à la fin du premier mois de traitement
- M2 : bilan à la fin du 2^e mois de traitement
- M6 : bilan à la fin du 6^e mois de traitement
- M12 : bilan à la fin du 12^e mois de traitement

Pour le suivi des hormones thyroïdiennes, le protocole ci-après a été mis en place :

- M0 : dosage des trois hormones (TSH, FT3 et FT4)
- M1, M2, M6, M12, M18, M24 : dosage de la FT4 seule.
- NB : selon le protocole du PNT, le suivi biologique s'étend sur toute la durée du traitement (24 mois). Mais pour cette étude, nous avons analysé les dosages de M0 à M12.

VII. Analyse statistique

Les logiciels EXCEL et SPSS ont été utilisés respectivement pour la saisie, le codage et l'analyse statistique.

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne ± écarts types, minimum, maximum. Ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et en pourcentages.

Pour la comparaison des moyenne des dosages, nous avons utilisé le test T de Student pour échantillons appariés, et une valeur de P<0,05 (IC à 95%) sera considéré comme statistiquement significatif.

RESULTATS

1) Aspects épidémiologiques

Sur un total de 306 patients enrôlés d'Octobre 2010 à Janvier 2017, nous avons retenu 56 qui avaient effectués normalement leur dosage biologique de M0 à M12.

a) Age

L'âge moyen de nos patients était de $29,035 \pm 9,477$ ans avec des extrêmes de 8 et 50 ans.

La population de notre étude était jeune : 83,93% des patients avaient entre 15 et 40 ans.

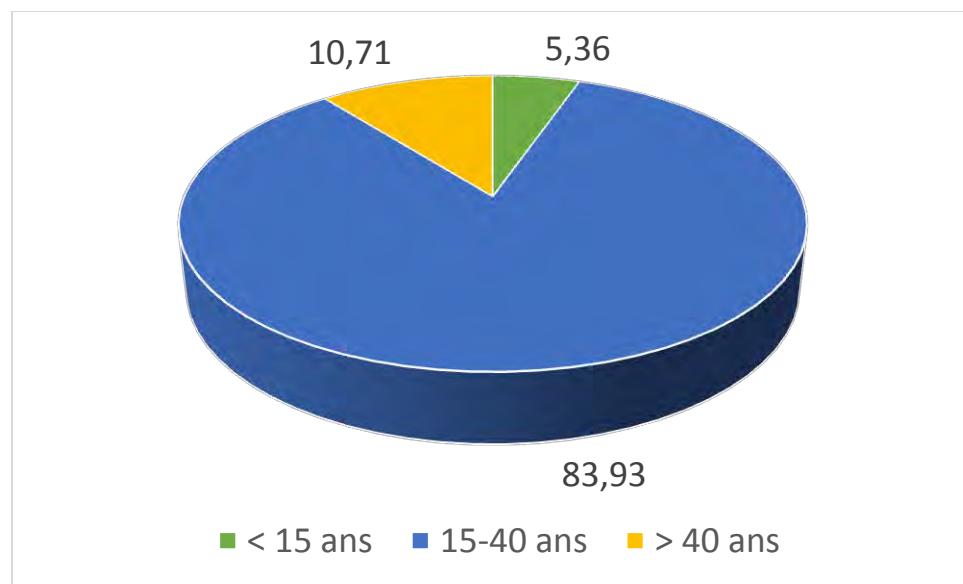


Figure 11 : Répartition des patients en fonction de l'âge

b) Sexe

Dans notre population, le sexe masculin était le plus représenté avec un ratio de 2,29 (39 hommes /17 femmes).

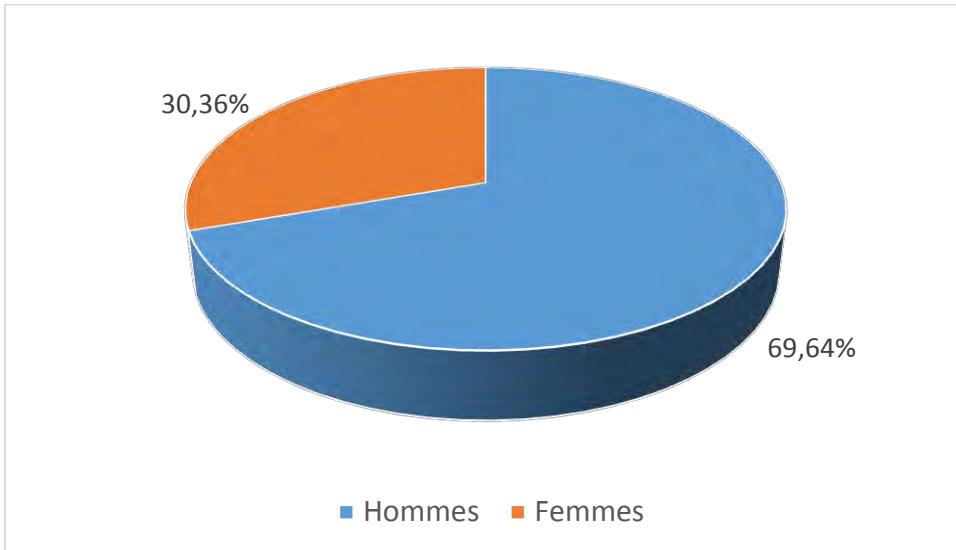


Figure 12 : Répartition des patients en fonction du sexe

2) Profil thyroïdien à l'inclusion

- Moyennes et écart types de FT3, FT4 et TSH à M0

Tableau III : Moyennes et écart-types des dosages de TSHus, FT4 et FT3

Paramètres	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
(n=56)				
FT3M0 pmol/l	4,091786	1,153732	1,6	6,64
FT4M0 pmol/l	15,03482	8,464619	6,24	73,36
TSHus µIU/ml	1,9555	1,349765	0,08	5,729

A M0, la valeur moyenne de TSH était de 1,955 µIU/ml chez les 56 patients de notre étude, celle de FT4 était de 15,03 pmol/l, et celle de FT3 de 4,09 pmol/l.

- Répartition des patients en fonction de la valeur de FT4 à l'inclusion

Tableau IV : Répartition des patients en fonction de la valeur de FT4 à M0

FT4M0 (pmol/l)	Effectif	%
<10,6	8	14,29
[10,6-19,4]	46	82,14
>19,4	2	3,57

- Répartition des patients en fonction de la valeur de TSH à l'inclusion

Tableau V : Répartition des patients en fonction de la valeur de TSH à M0

TSHM0 (μ IU/ml)	Effectif	%
< 0,27	2	3,57
[0,27-4,7]	50	89,29
> 4,7	4	7,14

A l'inclusion, 82,14% de nos patients avaient une valeur de FT4 normale et 89,29 % avaient une valeur de TSH normale.

3) Evolution de T4 au cours du traitement

- Evolution de la moyenne de T4 au cours du traitement

Tableau VI : Moyennes et écart-types des valeurs de FT4 à l'inclusion, M1, M2, M6 et M12.

	Moyenne	Ecart type	minimum	maximum
T4M0	15,03482	8,464619	6,24	73,36
T4M1	12,83089	7,457657	1,21	61,42
T4M2	12,70929	7,301263	3,7	58,82
T4M6	11,32607	6,197205	1,88	46,63
T4M12	10,92482	4,865234	0,1	27,55

On note une diminution progressive de la moyenne de FT4 au cours des 12 premiers mois du traitement, avec une différence significative entre les moyennes ($p = 0,019$).

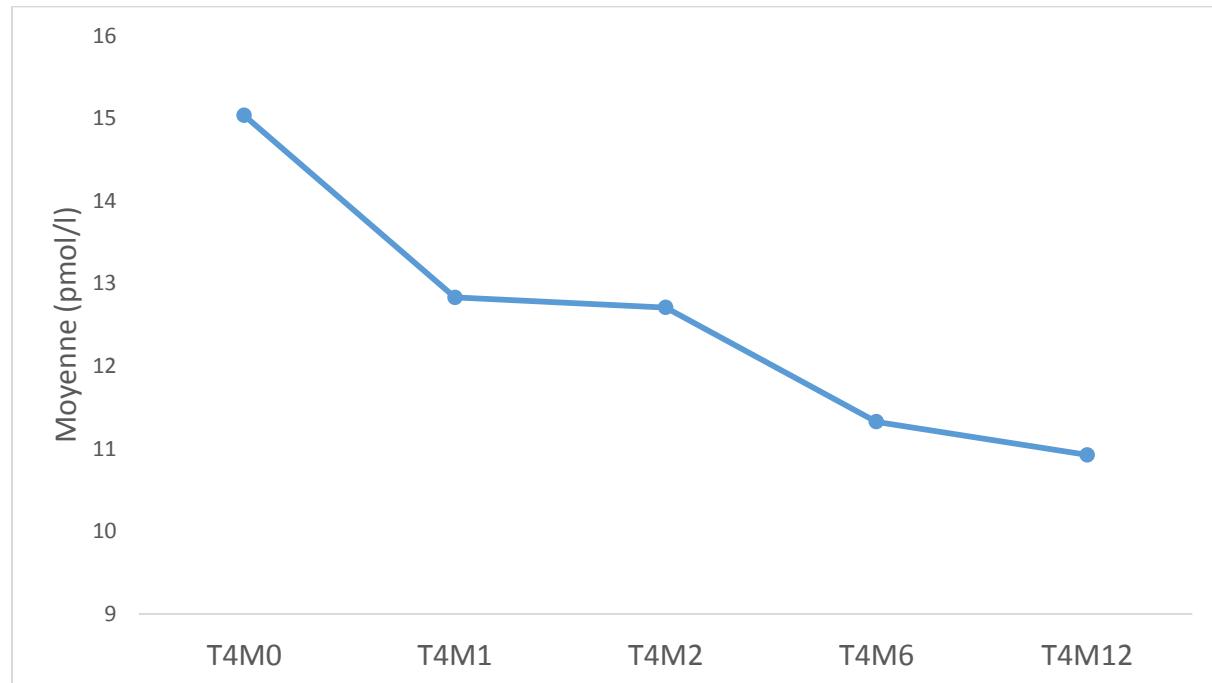


Figure 13 : Evolution de la moyenne de FT4 de l'inclusion à M12.

- Evolution du nombre de patients ayant une valeur de FT4 inférieure à la normale de M0 à M12.

Tableau VII : Fréquence des patients ayant une valeur de FT4 inférieure à la normale de l'inclusion à M12

FT4 < 10,6 pmol/l	Effectif	%
M0	8	14.28
M1	16	28.57
M2	17	30.35
M6	27	48.21
M12	22	39.28

Dans notre population d'étude, on note une augmentation progressive du nombre de patients ayant une valeur de FT4 inférieure à la normale de M0 à M6, suivie d'une légère diminution à M12.

4) Comparaison des moyennes

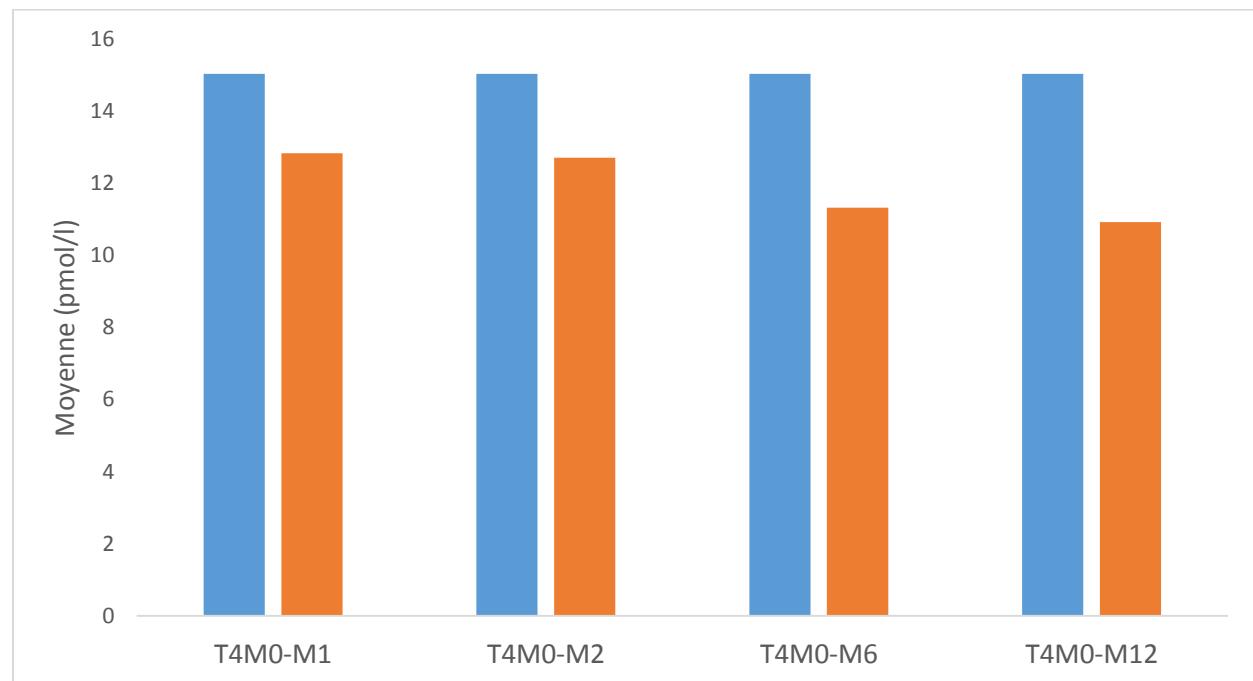


Figure 14 : Comparaison de la moyenne de T4 à M0 avec les moyennes à M1, M2, M6 et M12.

La comparaison des moyennes nous a permis d'avoir les p-values (p) suivantes :

p FT4M0 versus FT4M1 = 0,145

p FT4M0 verus FT4M2 = 0,122

p FT4M0 versus FT4M6 = 0,009 (p < 0,05)

p FT4M0 versus FT4M12 = 0,002 (p < 0,05)

DISCUSSION

La tuberculose multirésistante a fait l'objet de multiples communications. Nous avons effectué une étude rétrospective sur 56 patients tuberculeux multirésistants pour évaluer l'effet du traitement sur l'hormone T4 libre. Les caractéristiques sociodémographiques de notre population, ainsi que l'impact du traitement sur la fonction thyroïdienne de nos patients sont comparables à ceux trouvés par d'autres auteurs.

1) AGE

Notre population était essentiellement jeune avec un âge moyen de $29,035 \pm 9,477$ ans. Cette prédominance des sujets jeunes (entre 25-44ans) parmi les patients touchés par la TBMR est également notée par d'autres auteurs. Elle est à l'image de l'épidémiologie de la maladie tuberculeuse en Afrique d'une manière générale, où la tuberculose est classiquement une maladie du sujet jeune actif (44).

Effectivement, l'étude de Rabah *et al.* réalisée en Tunisie montraient que la moyenne d'âge des patients atteints de MDR-TB est de 40 ans (45). Dans la même lancée, une étude plus étendue réalisée en Inde par l'équipe de Saharia avait trouvé une moyenne d'âge de 32,29 ans avec des extrêmes de 11 et 85 ans (46).

Nous avons noté une superposition de notre moyenne d'âge avec de celle Ahui *et al.* en Côte d'Ivoire (47) qui avaient trouvé une moyenne de 29,2 ans. En Madagascar, Rakotomizao *et al.* avaient trouvé une moyenne plus élevée (38 ans), mais qui se situait toujours dans la tranche d'âge des 15-45 ans considérée comme jeune (48).

Plus loin en Europe, Faustini et ses collaborateurs rapportaient que les sujets jeunes âgés de moins de 45 ans étaient les plus disposés à la tuberculose multirésistante (49). Ces résultats ont été confirmés par l'étude de Robert et

Veziris effectuée en France qui montraient que 75,4% des cas de tuberculose multirésistante étaient âgés de 15 à 45 ans (50).

Enfin en Russie, Ruddy *et al.* avaient noté que plus de la moitié de leurs patients avait l'âge de 36 ans (51).

Toutes ces données confirment, de par le monde, que les sujets jeunes sont les plus affectés par cette pathologie. Et à l'OMS approuve cela, en rapportant que les jeunes étaient les plus touchés par la TBMR : la majorité des sujets infectés avait un âge compris entre 25 et 44 ans (52).

Cette prédominance des sujets jeunes pourrait être expliquée par l'inobservance du traitement chez cette tranche d'âge étant donné qu'ils sont très préoccupés (étude, travail. . .) et plus prédisposés aux autres facteurs de résistance (alcool, tabac, . . .) (53).

Cet âge jeune se retrouve autant chez les hommes que les femmes.

2) SEXE

Dans notre étude, La résistance à l'INH et à la Rifampicine est plus fréquente chez les hommes avec un sex ratio de 2,29 (39 hommes /17 femmes) à l'instar d'autres études qui montrent des sex ratio allant de 1,36 à 8 en faveur des hommes (46, 49, 50, 54-58).

C'est le cas des études menées en Inde (46), en Côte d'Ivoire (47) et en France (50) qui rapportaient respectivement 63,6% et 75% (pour les 2 derniers) d'hommes.

Cependant, Mdivani *et al.* et Lakman *et al.* avaient trouvé des sex-ratio en faveur des femmes respectivement en Géorgie et Estonie (59, 60), mais il avait été démontré que le sexe n'influait pas l'acquisition d'une résistance aux antituberculeux (49).

La prédominance masculine observée chez les tuberculeux présentant une résistance pourrait être expliquée d'une part par la prédominance de la

tuberculose chez les individus du sexe masculin, et d'autre part, par l'hypothèse que les femmes sont plus observantes au traitement et donc moins susceptibles de recevoir un traitement inadéquat.

3) PROFIL THYROIDIEN A L'INCLUSION

- Dans notre étude, 7,14% des patients avaient à l'inclusion une valeur élevée de TSH ($TSH > 4,7 \text{ pmol/l}$).

Nos résultats sont de peu identiques à ceux trouvés par l'équipe de Satti au Lesotho (61) et celle de Ige au Nigeria (62) qui rapportaient respectivement des valeurs de 8% et 7,83%.

En outre, Une étude menée en France (63) dans la population générale rapportait 7,7% de sujets ayant une TSH élevée, et une autre menée au japon (64) rapportait 6,6% de cas de TSH élevée.

Ces données montrent qu'avant le traitement, le profil thyroïdien observé chez les tuberculeux multirésistants pourrait être comparable à celui observé dans la population générale. Ce qui nous fait dire que la TBMR en elle-même ne modifie pas la fonction thyroïdienne (tant que la glande elle-même n'est pas infectée), et que toute modification ultérieure de cette fonction pourrait être due au traitement.

- Egalement, la valeur moyenne de la TSH à l'inclusion dans notre étude était de 1,955 mIU/l, valeur comprise dans les limites des valeurs normales. Notre moyenne se rapproche de celle de Ige et al. au Nigeria (62) qui rapportaient une moyenne de 1,85 mIU/l.

Saharia en Inde (46) avait trouvé une valeur à peu près similaire à la nôtre, et mieux encore, il avait prouvé qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la moyenne de TSH chez les tuberculeux multirésistants et celle trouvée dans le groupe des témoins.

En plus des valeurs moyennes normales de la FT4 et de la FT3 que nous avons observées (15,03 et 4,09 pmol/l), nous pourrions déduire que le profil thyroïdien de nos patients était considéré comme normal avant le traitement. Mais durant le traitement, des perturbations pourraient survenir.

4) EVOLUTION DE FT4 AU COURS DU TRAITEMENT

Nous avons constaté une diminution progressive de la moyenne de FT4 durant les 12 premiers mois du traitement comme l'illustre clairement la figure 12. Ceci suggère que cette baisse est probablement due au traitement. Egalement, le nombre de patients ayant une valeur de T4 inférieure à la normale augmente progressivement de M0 à M6, pour ensuite décroître légèrement à M12.

A M1, 28,57% des patients avaient des valeurs de TF4 inférieures à la normale. A M6, il y en avait 48,21% ; et 39,28% à M12. Cette légère décroissance à M12 suggère que les patients ont bénéficié d'un traitement, vu qu'ils sont suivis et surveillés par un médecin.

Dans la littérature plusieurs études ont rapporté que l'hypothyroïdie était un des nombreux effets secondaires observés au cours du traitement de la tuberculose multirésistante, la fréquence d'apparition de l'hypothyroïdie variant de 3,5 à 28,7% (65-68).

Dans l'étude menée par Satti *et al.*, 36% des patients avaient une hypothyroïdie après un mois de traitement, ce chiffre est passé à 50% trois mois plus tard (60). Soumakis *et al.* rapportaient qu'en 5 mois de traitement 21,2% de leurs patients avaient développé une hypothyroïdie (69).

Dans ces études, l'hypothyroïdie a été définie comme étant toute valeur de TSH >10 mIU/l.

Cependant, en Afrique du Sud, Hallbauer et Schaaf avaient défini dans leur étude l'hypothyroïdie comme étant toute valeur de FT4 <10 pmol/l en présence d'une valeur augmentée de TSH (sup à 5 mIU/l) (70). Nous avons fait de même

en considérant comme hypothyroïdie, toute valeur de FT4 < 10,6 pmol/l, car dans notre étude, seule l'hormone FT4 a été quantifiée tout au long du traitement. Ce qui nous permet de dire, à l'instar des autres auteurs, que l'hypothyroïdie est bel et bien un des effets secondaires du traitement de la tuberculose multirésistante.

Certes, la mesure de la TSH (en plus de celle de la FT4) au cours du traitement aurait été un meilleur indicateur de l'hypothyroïdie dans notre étude.

La détection des dysthyroïdies chez les patients atteints de TBMR est une nécessité car des études ont prouvé que l'hypothyroïdie augmentait le risque de dépression et de non adhérence au traitement antituberculeux, et donc compromettrait les efforts déployés pour éradiquer ce fléau (71).

Cette hypothyroïdie serait due aux thionamides (éthionamide et prothionamide) et à l'acide para-amino-salicylique (PAS) utilisés dans le traitement de la tuberculose multirésistante.

Déjà en 1954, Edwards et al. faisaient mention d'études qui ont montré que le sodium contenu dans le PAS n'interférait pas avec le mécanisme de concentration de l'iode dans la thyroïde, mais inhibait la synthèse des hormones thyroïdiennes en bloquant l'organification de l'iode dans la thyroïde, c'est-à-dire le passage de l'état I- à l'état I+ (40).

En 1984, Drucker et al. ont étudié l'effet goitrogénique de l'éthionamide *in vitro*. Ils montrèrent, en cultivant des cellules thyroïdiennes d'ovin, que l'éthionamide inhibait la synthèse des hormones thyroïdiennes en bloquant à la fois l'utilisation et l'organification de l'iode. L'administration d'hormones thyroïdiennes permettait alors de prévenir le développement de goitre dû à l'effet du PAS et d'éthionamide (41).

5) COMPARAISON DES MOYENNES

En comparant les moyennes de FT4 à M0 avec les moyennes des mois suivants, nous avons trouvé un $p < 0,05$ dans la comparaison FT4M0 versus FT4M6, et FT4M0 versus FT4M12. Il y a donc un risque réel de développer une hypothyroïdie au bout de 6 mois de traitement.

La TBMR est donc une maladie du sujet jeune par inobservance du traitement, qui affecte quantitativement la sécrétion de l'hormone FT4 par la thyroïde, avec une variation statistiquement significative au 6^e et au 12^e mois.

CONCLUSION

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

Nous avons au cours de notre étude rapporté les résultats d'une série de 56 patients atteints de TBMR et traités par les antituberculeux de 2^{nde} ligne pendant une durée de 12 mois.

Sur le plan sociodémographique, la tranche d'âge de 15 à 45 ans était la plus affectée, et le sexe masculin reste dominant.

Le profil thyroïdien de nos patients avant le traitement était normal. Cependant nous avons noté une diminution progressive de la moyenne de l'hormone FT4 au cours des 12 premiers mois du traitement, avec une différence significative entre les moyennes ($p = 0,019$).

Nous avons également constaté une augmentation progressive des cas d'hypothyroïdie de l'inclusion au 6^e mois de traitement, suivie d'une légère diminution au 12^e mois. Des études menées avec des cohortes plus larges et réalisant les dosages de la TSH, de le FT4 et FT3 au cours du traitement permettraient de mieux caractériser l'hypothyroïdie.

Ceci étant, une franche collaboration entre cliniciens et biologistes est nécessaire afin de permettre une meilleure observance du traitement.

Des protocoles de traitement plus courts, comme déjà institués par certains pays sous la recommandation de l'OMS, permettraient de mener une lutte plus efficace contre cette maladie.

La recherche devrait s'appesantir davantage sur les modifications génétiques des BAAR à l'origine de ces résistances, et pourquoi pas sur le profil génétique des sujets tuberculeux multirésistants, à la recherche d'un statut génétique particulier qui favoriserait le développement de cette maladie.

REFERENCES

1. World health organization. Global tuberculosis reports. Geneva : World health organization ; 2016
2. Aide-mémoire pour la prise en charge de la Tuberculose Multirésistante au Sénégal ; Edition 2012.
3. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis, IUATLD 2013
4. ATS/CDC/IDSA. Official joint statement on treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:603-21.
5. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N Engl j Med. 1993;329:784-91.
6. Gonzalez Montaner LJ, Dambrosi A, Manassero M, Dambrosi VML. Adverse effects of antituberculosis drugs causing changes in treatment. Tubercle 1982; 63:291-294
7. Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8:1382-1384.
8. Satti H, Mafukidze A, Jooste PL, McLaughlin MM, Farmer PE, Seung KJ. High rate of hypothyroidism among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Lesotho. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(4):468-472.
9. VincenT V, Marchal G. Tuberculosis : Mycobacterium tuberculosis and its host. Rev Praticien. 2002;52(19):2111 - 2114.
10. Zumla A, Raviglione MC, Hafner R, *et al.* Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2013;368(8):745-55.
11. Billy C, Perronne C. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. Encycl Méd Chir, Mal Inf. 2004;1(2):81 - 98.
12. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. Lancet. 2011;378(9785):57 - 72.
13. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. BMC Public Health. 2008;8:15.

14. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC), 3e Ed. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, The Hague, 2014.
15. Steingart KR, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, *et al.* Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2006;6:664-674
16. Parsons LM, Somoskovi A, Gutierrez C, Lee E, Paramasivan CN, Abimiku A, *et al.* Laboratory diagnosis of tuberculosis in resource-poor countries: challenges and opportunities. Clin Microbiol Rev. 2011;24:314-350
17. Cornfield DB, Beavis KG, Greene JA, *et al.* Mycobacterial growth and bacterial contamination in the mycobacteria growth indicator tube and BACTEC 460 culture systems. J Clin Microbiol. 1997;35(8):2068- 71.
18. Truffot-pernot C, Veziris N. Bacteriological tests for tuberculosis. Rev Mal Respir. 2011 Oct;28(8):1034- 47.
19. Kumar VG, Urs TA, Ranganath RR. MPT 64 Antigen detection for Rapid confirmation of *M. tuberculosis* isolates. BMC Res Notes. 2011;4:79
20. Lotz A, Ferroni A, Beretti JL, Dauphin B, Carbonnelle E, Guet-Reville H, *et al.* Rapid identification of mycobacterial whole cells in solid and liquid culture media by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. J Clin Microbiol. 2010;9:4481-4486
21. El Khéchine A, Couderc C, Flaudrops C, Raoult D, Drancourt M. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry identification of mycobacteria in routine clinical practice. PloS One. 2011;6:p. e24720
22. Chin DP, Yajko DM, Hadley WK, *et al.* Clinical utility of a commercial test based on the polymerase chain reaction for detecting *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Jun;151(6):1872 - 7

23. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 2010;363(11):1005 - 1015.
24. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, et al. Characteristics and early outcomes of patients with Xpert MTB/RIF-negative pulmonary tuberculosis diagnosed during screening before antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):1071 - 9.
25. Intradermal reaction to tuberculin (IDR) or tuberculin test. *Rev Mal Respir.* 2003 Dec;20(6 Pt 2):S27 - 33.
26. Mcnerney R, Maeurer M, Abubakar I, et al. Tuberculosis diagnostics and biomarkers: needs, challenges, recent advances, and opportunities. *J Infect Dis.* 2012 May 15;205 Suppl 2:S147-58.
27. Kiselev V, Baranovskiĭ P, Rudykh I, et al. Clinical trials of the new skin test Diaskintest for the diagnosis of tuberculosis. *Probl Tuberk Bolezn Legk.* 2009;(2):11-6.
28. Canetti G, Rist N, Grosset J. Measurement of sensitivity of the tuberculous bacillus to antibacillary drugs by the method of proportions. Methodology, resistance criteria, results and interpretation. *Rev Tuberc Pneumol.* 1963 Mar;27:217 - 72.
29. Treatment of tuberculosis-disease. *Med Mal Infect.* 2004 Sept;34(8):375 - 81.
30. Meyssonnier V. Epidemiologie de la tuberculose et de la resistance aux antituberculeux (these d'université). Université Pierre et Marie Curie-Paris VI ; 2012.
31. Gonzales J, Dautzenberg B. Incidents et accidents du traitement antituberculeux. *Rev Prat Med Gen* 1996;10:11-15.
32. Ribi C, Hauser C. Adverse reactions to pyrazinamide. *Allergy* 2002;57:964.
33. Aouam K, Chaabane A, Loussaief C, et al. Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Med Mal Inf.* 2007;37:253-61

34. Dautzenberg B, Dekimeche. Chimiothérapie antituberculeuse. Encycl Med Chir (Paris, France). Pneumologie, 6-019-A-35; 1995. 10 p.
35. Hazard J., Perlemuter L., Endocrinologie, 4ème édition, Editions Masson (2000) 484 pages, p.125 à 222.
36. Leclère J. et al, La thyroïde : des concepts à la pratique clinique, 2ème édition, Editions Elsevier (2001), 617 pages, *passim*.
37. Gallois M, L'hypothyroïdie : quand la thyroïde se dérègle ?, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2, 2008
38. Normand Blanchard H, Prise en charge actuelle de l'hyperthyroïdie en France, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2, 2009.
39. Pierre Lacotte. Synthèse et évaluation d'inhibiteurs du transport de l'iode dans la thyroïde. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2012.
40. Edwards DAW, Rowlands EN, Trotter WR. The mechanism of the goitrogenic action of p-aminosalicylic acid. Lancet 1954;1051-2.
41. Drucker D, Eggo MC, Salit IE, et al. Ethionamide-induced goitrous hypothyroidism. Ann Intern Med 1984;100:847–9.
42. Tritar F, Daghfous H, Ben Saad S, Slim-Saidi L. Prise en charge de la tuberculose multirésistante. Rev Pneumol Clin. 2015;71:130-139
43. Balavoine-Tossier A-S. Chapitre 19 - Maladies générales, médicaments, polluants et fonction thyroïdienne. In: Wémeau J-L, éditeur. Les maladies de la thyroïde. Paris: Elsevier Masson; 2010. p155 - 70.
44. Smaoui Fourati S, Mzid H, Marouane C, Kammoun S, Messadi-Akrout F. Tuberculose multirésistante : épidémiologie et facteurs de risque. Rev Pneumol Clin. 2015;71(4):233-241
45. Rabah A, Belhabib D, Attia S, Fkih L, Hassene H, Gharbi R, et al. Les facteurs de risque de la tuberculose multiresistante. Rev Mal Respir. 2004;21(1):101

46. Saharia GK, Ruram AA, Lyngwa J. Thyroid profile status of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in state of Meghalaya, India. *Ind Journ Tubercl*. 2015;62(3):166-170
47. Ahui BJ, Horo K, Bakayoko AS, Kouassi AB, Anon JC, Brou-Gode VC, et al. Prise en charge de la tuberculose multirésistante. *Rev Pneumol Clin*. 2013;69:315-319
48. Rakotomizao JR, Rakotondrabe I, Nandimbainaina A, Rasoafaranirina MO, Rakotoson J, Andrianarisoa A. Issues de la prise en charge de la tuberculose multirésistante au CHU d'Antananarivo. *Rev Mal Respir*. 2017;34:217-218.
49. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrugs resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006;61:158-63.
50. Robert J, Veziris N. La résistance aux antituberculeux en France à travers les données des réseaux Azay-Mycobactéries et du Centre National de Référence des Mycobactéries. *Med Mal Inf*. 2008;38(2):68-70
51. Ruddy M, Balabanova Y, Graham C, Fedorin I, Malomanova N, Elisarova E, et al. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara region, Russia. *Thorax*. 2005;60:130-5.
52. The WHO/IUATLD Global project on antituberculosis drugresistance surveillance. *Antituberculosis drug resistance inthe world*; 2008
53. Law WS, Yew WW, Chiu Leung C, Kam KM, Tam CM, Chan CK, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in HongKong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1065-70.
54. Bonnet M, Pardini M, Meacci F, Orru G, Yesilkaya H, Jarosz T, et al. Treatment of tuberculosis in a region with high drugresistance: outcomes, drug resistance amplification and re-infection. *PLoS One*. 2001;6(8):e23081.
55. Arevalo M, Solera J, Cebrian D, Bartolomé J, Robles P. Risk factors associated with drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Castilla-la-Mancha (Spain). *Eur Respir J*. 1996;9:274-8.

56. Ouedraogo M, Ouedraogo SM, Diagbouga S, Coulibaly G, AchiV, Damoua K, et al. Résistance simultanée à la rifampicine et à l'isoniazide chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire. Rev Mal Respir 2000;17:477-80.
57. Nafti S, Hammache N, Fillalli F. Résultats thérapeutiques des 102 cas de tuberculose pulmonaire à bacilles multirésistants. Rev Mal Respir. 2004;1:96.
58. Greffe S, Gros I, Cruaud P, Hornstein M, O. Fain O, Poirier C, Abgrall S. Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans trois hôpitaux français. Méd Mal Inf. 2011;41:20-24
59. Mdivani N, Zangaladze E, Volkova N, Kourbatova G, Jibuti T, Shubladzæ, et al. High prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in Georgia. Int J Infect Dis 2008;12:635-44.
60. Lakman S, Krunner A, Binkin NJ, Levina K, Wang Y, Danilovitsh M, et al. Clinical outcomes of Estonian patients with primary multidrug-resistant versus drug susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis. 2001;32:373-80.
61. Satti H, Mafukidze A, Jooste PL, McLaughlin MM, Farmer PE, Seung KJ. High rate of hypothyroidism among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Lesotho. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(4):468-472.
62. Ige OM, Akinlade KS, Rahamon SK, Edem VF, Arinola OG. Thyroid function in multidrug-resistant tuberculosis patients with or without human immunodeficiency virus (HIV) infection before commencement of MDR-TB drug regimen. 2016;16(2):596-602
63. Valeix P, Dos Santos C, Castetbon K, Bertrais S, Cousty C, Hercberg S. Statut thyroïdien et fréquences des dysthyroïdies chez les adultes inclus dans l'étude SU.VI.MAX en 1994-1995. Ann. Endocrinol. 2004;65(6):477-486
64. Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. Thyroid. 2009;19(9): 937-944.

65. Furin JJ, Mitnick CD, Shin SS, et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5:648-655.
66. Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11:1314-1320.
67. Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:1382-1384.
68. Shin S, Furin J, Alcantara F, et al. Hypokalemia among patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Chest.* 2004;125:974-980.
69. Soumakis SA, Berg D, Harris HW. Hypothyroidism in a patient receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1998 Oct;27(4):910-1.
70. Hallbauer UM, Schaaf HS. Ethionamide-induced hypothyroidism in children. *South Afri Jour Epi Infect.* 2011;26(3):161-163
71. Yaqoob A. Subclinical hypothyroidism and its consequences. *J Public Health Biol Sciences* 2012; 1 (2): 53-60.

RESUME

Titre : Evaluation de la fonction thyroïdienne au cours du traitement de la tuberculose multirésistante.

Auteur : DIALLO Madina A. H.

Mots clés : Tuberculose multirésistante, thyroïde, traitement, éthionamide, PAS.

Objectif : Evaluer la fonction thyroïdienne au cours du traitement de la tuberculose multirésistante.

Patients et méthodes : il s'agissait d'une étude descriptive rétrospective incluant 56 patients atteints de tuberculose multirésistante. Les aspects sociodémographiques (âge et sexe) ont été étudiés. Les hormones TSH, FT4 et FT3 ont été dosées avant le début du traitement, et la FT4 seule a été dosée durant les 12 premiers mois du traitement. Les logiciels EXCEL et SPSS ont permis l'analyse des données.

Résultats : Au sein de notre population, nous avons noté une prédominance masculine avec une moyenne d'âge de 29,03 ans. Le profil thyroïdien des patients était normal avant le traitement. Cependant, nous avons noté une diminution progressive de la valeur moyenne de l'hormone FT4 au cours du traitement, ainsi qu'une augmentation du nombre de cas d'hypothyroïdie.

Conclusion : Notre étude rapporte des cas d'hypothyroïdie survenue chez des patients tuberculeux multirésistants traités à l'éthionamide et à l'acide para-amino-salicylique.

Des études menées avec des cohortes plus larges et réalisant les dosages de la TSH, de la FT4 et FT3 au cours du traitement permettraient de mieux caractériser l'hypothyroïdie.