

LISTE DES ABREVIATIONS

AU : uricémie

ADN : Acide désoxyribonucléique

BAAR : Bacilles acido-alcoolo-résistants

BK: Bacille de Koch

EMB:Ethambutol

ETH: Éthionamide

CREA :créatininemie

FMPO :Faculté de Médecine,de Pharmacie et d'Odontologie

INH: Isoniazide

MTB:*Mycobacteriumtuberculosis*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAS: Acide para-aminosalicylique

PNT : Programme National de Lutte contre la Tuberculose

PTH:Prothionamide

PZA :Pyrazinamide

RMP : Rifampicine

TB-MR: Tuberculose Multirésistante

TB-XDR: Tuberculose Ultrarésistante

TPM + : Tuberculose pulmonaire à microscopie positive

UCAD : Université Cheikh Anta Diop de Dakar

VIH :Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : infection par <i>M. tuberculosis</i> , formation de granulome et réactivation	7
Figure 2 : <i>Mycobacterium tuberculosis</i> à la coloration de Zeihl-Neelson à l'objectif 100. Présence de nombreux BAAR en rouge sur fond bleu.....	10
Figure 3 : <i>Mycobacterium</i> à la coloration à l'auramine à l'objectif 25. Les <i>Mycobacterium</i> apparaissent fluorescentes jaune-vert.	11
Figure 4 : colonies de <i>M. tuberculosis</i> sur milieu Loewenstein-Jensen à bords irréguliers en chou-fleur	12
Figure 5 : schéma général de la membrane mycobactérienne	16
Figure 6 : Répartition des patients par tranche d'âge.....	28
Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe.....	29
Figure 8 : Répartition des patients en fonction de la valeur de la créatininémie à M0.....	30
Figure 9 : Répartition des patients en fonction de la valeur d'uricémie à M0....	31
Figure 10 : Evolution de la créatininémie par tranche d'âge.	33
Figure 11 : Evolution de la créatininémie en fonction du sexe.....	33
Figure 12 : Evolution de la créatininémie moyenne par rapport à M0.	34
Figure 13 : Evolution de l'uricémie par tranche d'âge.	36
Figure 14 : Evolution de l'uricémie en fonction du sexe.....	36
Figure 15 : Evolution de l'uricémie moyenne par rapport à M0.	37
Figure 16 : Evolution du nombre de patients ayant une valeur supérieur à la normale de M0 à M18.	38

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : groupes à risque de tuberculose multirésistante	9
Tableau II : Groupe des médicaments utilisés pour le traitement de la tuberculose multirésistante	14
Tableau III : principaux examens biologiques recommandés par l'OMS	20
Tableau IV : Moyennes et écart-types des valeurs de la créatininémie.....	32
Tableau V : Moyennes et écart-types des valeurs de l'uricémie.....	35
Tableau VI : âge moyen des patients ayant une TBMR lors des différentes études.....	39
Tableau VII : sex-ratio des patients TB-MR lors des différentes études.....	40

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	3
I. GENERALITE SUR LA TUBERCULOSE.....	4
I.1. Epidémiologie	4
I.1.1. Dans le monde.....	4
I.1.2. Au Sénégal	4
I.2. Agent pathogène, Transmission et développement	5
I.2.1. Agent responsable	5
I.2.2. Transmission	5
I.2.3. Primo infection.....	6
I.2.4. La tuberculose active	6
I.3. Diagnostic de la tuberculose	8
I.3.1. Aspect clinique.....	8
I.3.2. Diagnostic biologique	10
I.4. Prise en charge thérapeutique de la tuberculose multirésistante	13
I.5. Résistance aux antituberculeux.....	16
I.5.1. Résistance naturelle.....	16
I.5.2. La résistance acquise.....	17
II. TOXICITE DES ANTITUBERCULEUX	18
II.1. Toxicité hépatique	18
II. 2. Toxicité rénale	18
II.3. L'hyperuricémie	19
II.4. L'hypothyroïdie	19
II.5. Les troubles neurologiques	20
II.6. Autres effets observés.....	20
III. GENERALITE SUR LA CREATININEMIE	21

IV. GENERALITE SUR L'URICEMIE	22
DEUXIEME PARTIE	24
I. Objectifs de l'étude	25
I.1. Objectif général.....	25
II. Cadre de l'étude.....	25
III. Type de l'étude.....	25
IV. Population étudiées	26
IV.2. Critère de non inclusion	26
V. Méthodologie.....	26
V.1. Collecte des données	26
V.2. Dosage de la créatininémie et de l'uricémie	27
V.3. Analyse statistique.....	27
VI. Résultats	28
VI.1. Caractéristique de la population générale étudiée	28
VI.1.1. Age	28
VI.1.2. Sexe	29
VI.2. Répartition des patients avant traitement.....	30
VI.2.1. Répartition des patients par tranche d'âge en fonction de la valeur de la créatininémie à l'inclusion	30
VI.2.2. Répartition des patients par tranche d'âge en fonction de la valeur de l'uricémie à l'inclusion.....	31
VI.3. Evolution de la créatininémie au cours du traitement.....	32
VI.3.1.Evolution de la créatininémie en fonction de l'âge	32
VI.3.2. Evolution de la créatininémie en fonction du sexe	33
VI.3.3. Comparaison des valeurs moyennes de la créatininémie.....	34
VI.4. Evolution de l'uricémie au cours du traitement.....	35
VI.4.2. Evolution de l'uricémie en fonction du sexe	36
VI.4.3. Comparaison des valeurs moyennes de l'uricémie	37
VII. Discussion.....	39

CONCLUSION	41
BIBLIOGRAPHIE	41

Rapport Gratuit.com

INTRODUCTION

La tuberculose (TB) est une infection contagieuse, à déclaration obligatoire, provoquée par *Mycobacterium tuberculosis* et représente la 2^{ème} cause de mortalité par maladie infectieuse après l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [45].

La tuberculose multirésistante (TB MDR) constitue une préoccupation majeure pour l'OMS du fait de son augmentation croissante, des difficultés diagnostiques et surtout thérapeutiques. Elle se caractérise par une résistance combinée à l'isoniazide (INH) et à la rifampicine (RMP). En 2015 environ 480000 personnes ont développé une tuberculose multirésistante[35]. En Afrique, des travaux ont montré des chiffres de 0,5 à 7% pour les résistances primaires et de 1 à 79% pour les sujets avec antécédents de traitement [32, 45]. Au Sénégal, la prévalence de TB MDR a été évaluée en 2006 à 2,1% chez les nouveaux cas et 17% chez les patients avec antécédents de traitement et depuis 2010 le nombre de cas pris en charge ne cesse d'augmenter progressivement [33].

Ainsi le traitement a connu plusieurs bouleversements avec l'utilisation de schémas thérapeutiques plus longs [32]. Ces nouveaux traitements utilisent des médicaments dits de seconde ligne qui sont plus coûteux, moins efficaces, moins bien tolérés et les taux de guérisons sont donc plus faibles.

Ces médicaments antituberculeux sont responsables d'effets secondaires fréquents et potentiellement graves[3, 5], justifiant ainsi un suivi clinique et biologique pré, per et post thérapeutique des sujets sous traitement antituberculeux.

Au Sénégal, les patients TB MDR sont suivis dans une cohorte par le Programme national de lutte contre la tuberculose (PNT).

Notre étude s'inscrit dans ce cadre. Elle consiste à évaluer les variations de l'uricémie et de la créatininémie au cours des dix-huit premiers mois du traitement de la TB MDR chez ces patients et déceler d'éventuels troubles du métabolisme des acides nucléiques et de la fonction rénale.

PREMIERE PARTIE

I. GENERALITE SUR LA TUBERCULOSE

I.1. Epidémiologie

I.1.1.Dans le monde

En 2015, on estimait à 10,4 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose dans le monde, dont 5,9 millions (56%) chez les hommes, 3,5 millions (34%) chez les femmes et 1 million (10%) chez les enfants. Les personnes vivaient avec le VIH représentaient 1,2 million (11%) sur l'ensemble des nouveaux cas de tuberculose.

Six pays représentaient 60% des nouveaux cas : l'Inde, l'Indonésie, la Chine, le Nigéria, le Pakistan et l'Afrique du Sud[35].

En 2015 environ 480000 personnes ont développé une tuberculose multirésistante et 100000 autres ont développé une tuberculose résistante à la rifampicine. L'Inde, la Chine et la Russie représentaient 45% du total des cas[35].

En 2015, près de 9,5% des cas de TB-MR avaient en fait une TB-UR[34].

I.1.2.Au Sénégal

L'incidence estimée est de 138 cas de tuberculose toutes formes confondues pour 100000 habitants avec un taux de détection de 66%[29]. La proportion des cas de TB chez les jeunes de 15 à 34 ans est en constante augmentation[2, 48]. Ce qui évoque une transmission toujours intense de cette maladie dans la population sénégalaise.

Au Sénégal, la tuberculose touche beaucoup plus les hommes que les femmes soit respectivement 71% et 29% des nouveaux cas TPM+ en 2015. Cette prédominance ne semble pas s'expliquer par un accès différencié aux soins de santé selon le sexe. La maladie sévit principalement dans la population active avec 85% des cas de TB survenant chez les personnes âgées de 15 et 44 ans[2].

Une enquête de la résistance TB-MR, conduite en 2006, indique que la proportion des formes multi résistantes de la tuberculose est de 2,1% chez les nouveaux cas et de 17% chez les cas déjà traités[1,33].

Au cours de l'année 2015 un total de 77 cas de résistance à la rifampicine a été détecté et 53 malades parmi eux ont été mis sous traitement de deuxième ligne[29].

I.2. Agent pathogène, Transmission et développement

I.2.1.Agent responsable

L'agent causal de la tuberculose humaine est, en général, *Mycobacterium tuberculosis* = *M. tuberculosis*, également appelé BK pour « Bacille de Koch ». Dans certains cas, la tuberculose humaine peut être causée par une autre mycobactérie, telle que :

Mycobacterium africanum, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium microti*, *capraeetpinnipedii*, *Mycobacterium canetti*. Toutes ces mycobactéries, capables de causer la tuberculose, sont regroupées sous la dénomination de mycobactéries du « Complexe *M. tuberculosis* »[15, 10, 37].

M. tuberculosis libère aucune toxine et la maladie résulte essentiellement de la prolifération des mycobactéries et de leurs résistances à la réponse immunitaire de l'hôte infecté[14, 23].

I.2.2.Transmission

La transmission de *M. tuberculosis* est presque exclusivement interhumaine, le plus habituellement par voie aérienne, par l'intermédiaire d'aérosols infectés émis dans l'environnement par un malade contagieux[14, 13].

Les patients avec tuberculose pulmonaire négative à la culture des expectorations, ou ceux atteints de tuberculose extrapulmonaire, sont pratiquement non contagieux. Ceux dont le frottis des expectorations est négatif, tout en présentant une culture positive, sont beaucoup moins contagieux que les

patients présentant des bacilles à l'examen direct de frottis des expectorations[14, 19].

I.2.3.Primo infection

Lorsque les bacilles atteignent les alvéoles pulmonaires, ils entrent en contact avec les macrophages alvéolaires qui, en général, les phagocytent, les dégradent et les éliminent. Cependant, si les défenses immunitaires innées de l'individu sont réduites, si l'infection est importante (charge bactérienne élevée) ou si la bactérie est fortement virulente, il arrive que des bacilles survivent dans les macrophages et s'y multiplient. Les macrophages colonisés finissent par éclater et libérer un grand nombre de bacilles capables d'infecter, à leur tour, d'autres macrophages. Ainsi, un foyer infectieux se développe au niveau du poumon et provoque la formation d'une lésion ou chancre d'inoculation. Le corps de la personne infectée réagit à cette primo-infection par le développement d'une réponse immunitaire cellulaire et la formation d'un granulome constitué principalement de macrophages infectés et de cellules T[24, 39].

Dans 90% des cas, la maladie ne se développe pas. Le granulome se calcifie et les bacilles emprisonnés restent sous contrôle à l'état quiescent, on parle d'infection tuberculeuse latente ou primo-infection. Ces patients ne sont pas contagieux. Chez la plupart des individus, la primo-infection passe inaperçue. On peut cependant, parfois, observer de la fièvre, une adénopathie, une perte d'appétit....[9]

I.2.4.La tuberculose active

La tuberculose-active ne se développe que chez environ 10% des personnes infectées par *M. tuberculosis*. Elle peut se développer soit directement après la primoinfection, soit après plusieurs années, suite à la réactivation de l'infection tuberculeuse latente. Dans ce cas, la lésion précédemment formée se nécrose et les bacilles tuberculeux quiescents sont libérés.[47]

Un certain nombre d'affections diminuent la résistance de l'hôte et favorisent le développement d'une tuberculose active tel que : la coïnfection par le VIH, l'insuffisance rénale chronique, l'hémodialyse, les patients sous traitement anti-tumornecrosis factor (anti-TNF), les états de malnutrition... [16, 31, 26]

La tuberculose pulmonaire (ou phtisie) est la forme la plus commune de la tuberculose (85% des cas), cependant les bacilles tuberculeux peuvent, plus rarement, être transportés dans tout l'organisme, via les systèmes lymphatiques et sanguins, créer de nouveaux foyers infectieux et provoquer une tuberculose extrapulmonaire (15% des cas). Les formes extrapulmonaires sont plus fréquentes en cas de coïnfection par le VIH et aussi chez les dialysés.[16, 27, 28]

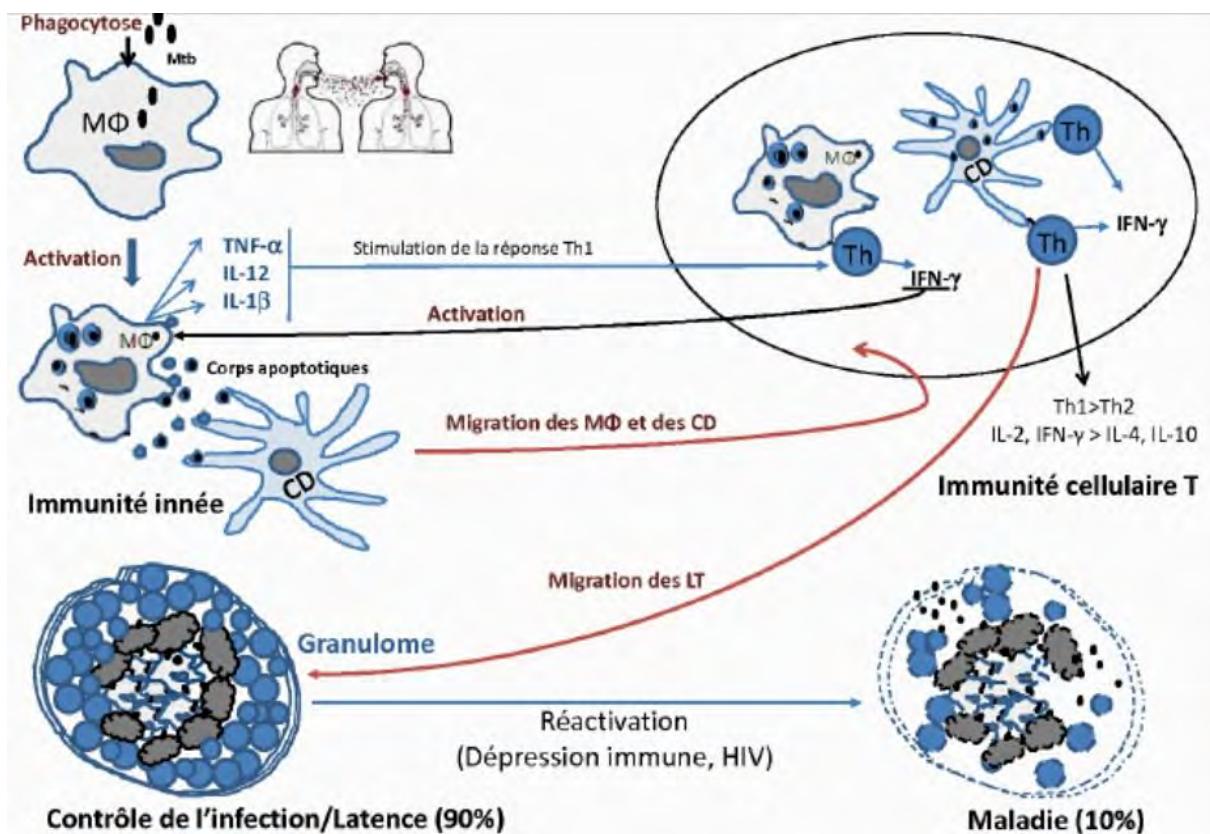


Figure 1: infection par *M. tuberculosis*, formation de granulome et réactivation[20]

I.3. Diagnostic de la tuberculose

I.3.1. Aspect clinique

Afin de diagnostiquer plus efficacement les personnes atteintes de tuberculose multirésistante, l'OMS a établi une liste des groupes de patients potentiellement exposés au risque de TB MR. Les signes et les symptômes évocateurs de TB MR sont semblables à ceux des patients atteints de tuberculose pharmacosensible. Cependant, du fait qu'elle diagnostiquée tardivement, la tuberculose multirésistante peut avoir une présentation clinique et radiologique plus sévère et une évolution plus lente. Le diagnostic de la TB MR reposera dans tout les cas sur un interrogatoire minutieux qui précisera les antécédents de tuberculose et de traitement antituberculeux et les autres antécédents (infection par le VIH, diabète, maladie rénal, cancer, syndrome de malabsorption chronique, corticothérapie au long cours...) ainsi qu'un examen physique complet.

Tableau I: groupes à risque de tuberculose multirésistante[49]

Groupes à risque pour lesquels le test de sensibilité est indiqué
Infection par le VIH
Lésions radiologiques évocatrices de tuberculose ancienne
Personnes immunodéprimées
Fumeurs, éthyliques, toxicomanes
Personnes dénutries
Catégories sociales vulnérable
Personnel soignant exposé
Groupes exposés au risque de tuberculose multirésistante
Echecs de traitement
Rechutes et les interruptions de traitement, dont le frottis est positif deux mois / trois mois après la reprise du traitement
Contacts étroits de patients atteints de TB MR et qui ont une tuberculose active
Contacts symptomatique et/ou ayant des anomalies radiologiques d'un cas de TB MR connu
Personnes séropositives au VIH
Personnes vivants dans des environnements à haute prévalence de TB MR
Personnes ayant reçu des médicaments antituberculeux de mauvaise qualité ou de qualité inconnue
Rupture de stock de médicaments
Tuberculeux ayant une diarrhée chronique due à une malabsorption ou à une accélération du transit

I.3.2.Diagnostic biologique

❖ Affirmer le diagnostic bactériologique de la tuberculose

➤ Examen microscopique:

Pour obtenir une visualisation des mycobactéries au microscope, il est nécessaire de réaliser la coloration de Ziehl – Neelson à chaud.

D'autres méthodes de coloration reposant sur le même principe peuvent être utilisées telque la méthode de Kinyoun à froid et la coloration fluorescente de Degommier à l'auramine.

Le test a une sensibilité faible : de 40 à 60% dans les formes pulmonaires. Elle est beaucoup plus basse chez les adultes atteints de formes extrapulmonaires et chez les enfants. Sa spécificité est proche de 100% chez les patients non immunodéprimés[20, 21].

La différenciation d'espèce par examen microscopique est impossible.

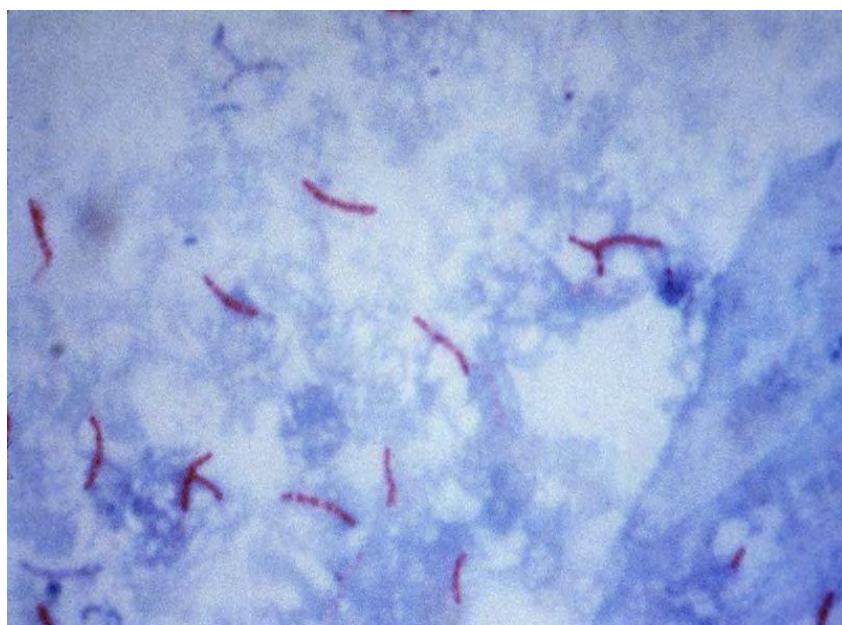


Figure 2: Mycobacteriumtuberculosis à la coloration de Zeihl-Neelson à l'objectif 100. Présence de nombreux BAAR en rouge sur fond bleu.[20]



Figure 3: Mycobacterium à la coloration à l'auramine à l'objectif 25. Les Mycobacterium apparaissent fluorescentes jaune-vert. [20]

➤ **Culture :**

Les cultures aérobies sont habituellement effectuées sur milieux solides, le plus souvent sur milieux à l'œuf de Löwenstein-Jensen et de Coletsos. Etant donné la croissance lente de *M. tuberculosis*(entre 10 et 60 jours), de nouvelles techniques, en milieu liquide, ont été développées afin de réduire ce temps d'attente[21].

Les souches de *M. tuberculosis* sont classiquement identifiées par la morphologie des colonies sur milieu solide et des tests biochimiques.



Figure 4: colonies de M. tuberculosis sur milieu Loewenstein-Jensen à bords irréguliers en chou-fleur[20]

➤ **Recherche des acides nucléiques :**

Ces méthodes ont la potentialité d'identifier les bacilles de la tuberculose en quelques heures, directement dans les échantillons cliniques sans culture bactérienne préalable.

Différents procédés d'amplification peuvent être utilisés : les méthodes les plus répandues, utilisent la réaction de polymérisation en chaîne ou PCR au sens strict, et l'amplification isothermique d'acide ribonucléique (ARN) via un intermédiaire d'acide désoxyribonucléique (ADN)[52].

L'utilité de ces techniques dans le diagnostic de la tuberculose est limitée par la positivité ou la négativité de l'examen microscopique[21].

❖ **Affirmer le diagnostic de la multirésistance**

➤ **Méthode phénotypique :**

Comprend des tests de sensibilité in vitro effectués soit en milieu solide (LJ, 7H11), soit en milieu liquide (pour systèmes Bactec MGIT 960, et Versa TREK) en observant la croissance de la souche de M. tuberculosis complex en présence d'antibiotiques comparativement à la croissance sans antibiotique.

➤ **Méthode génotypique :**

Consiste à détecter des mutations prédictives de la résistance. Ces tests sont basés sur les études fondamentales qui ont montré que la résistance acquise aux antituberculeux est liée chez *M. tuberculosis* presque exclusivement à des mutations survenant dans les gènes cibles des antituberculeux (rifampicine, fluoroquinolones, aminosides, éthambutol) ou dans des gènes codant des activateurs qui transforment des antituberculeux inactifs (prodigue) en antituberculeux actifs (isoniazide, éthionamide, pyrazinamide).

La détection moléculaire de la multirésistance est basée sur la détection des mutations conférant la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide. D'un point de vue pratique, la grande majorité des souches résistante à la rifampicine étant aussi résistante à l'isoniazide (85%), la résistance à la rifampicine est généralement considérée comme un bon marqueur de multirésistance.

Les mutations peuvent être mise en évidence par séquençage du gène *rpoB* après amplification par PCR de la région RRDR, ou en utilisant des tests moléculaires commercialisés (trousses)[21].

❖ **Etude de la sensibilité aux antituberculeux des souches MR**

L'antibiogramme permet de déterminer la sensibilité aux antibiotiques utilisés pour le traitement de la tuberculose. La méthode de référence est la méthode de proportion sur milieu solide de Löwenstein-Jensen (milieu à l'œuf).

Les délais d'obtention des résultats, par la méthode de référence, est de 3 à 4 semaines. Ce délai peut être réduit de moitié par la réalisation de l'antibiogramme sur milieu liquide[21].

I.4. Prise en charge thérapeutique de la tuberculose multirésistante

Les bacilles tuberculeux sont caractérisés par une croissance lente et hétérogène, notamment dans les cavernes où elle est plus lente. Le traitement doit donc être prolongé et actif sur aussi bien sur les bacilles extracellulaires que

intracellulaires. Pour éviter l'émergence de bactéries résistants, il est nécessaire d'associer plusieurs antibiotiques actifs de façon simultanée.

Le schéma thérapeutique proposé actuellement repose sur l'association de cinq médicaments sélectionnés parmi les médicaments potentiellement efficaces

Tableau II: Groupe des médicaments utilisés pour le traitement de la tuberculose multirésistante [36]

Groupes	Médicaments (abréviations)
Groupe 1 : Première ligne des formes orales	pyrazinamide (Z) éthambutol (E) rifabutine (Rfb)
Groupe 2 : Formes injectables	kanamycine (Km) amikacine (Am) capréomycine (Cm) streptomycine (S)
Groupe 3 : Fluoroquinolones	lévofloxacine (Lfx) moxifloxacine (Mfx) ofloxacine (Ofx)
Groupe 4 : Formes oraux à activité bactériostatiques	acide para – amino salicylique (PAS) cyclosérine (Cs) téridizone (Trd) éthionamide (Eto) protionamide (Pto)
Groupe 5 : Médicaments n'ayant pas prouvé leur efficacité dans le traitement de la tuberculose	clofazimine (Cfz) linézolide (Lzd) amoxicilline/acide clavulanique (Amx/Clv) thioacétazone (Thz) imipénème/cilastatine (Ipm/Cln) Forte dose d'isoniazide (Forte-dose H) clarithromycine (Clr)

L'isoniazide à haute dose est défini comme 16-20 mg / kg / jour. Les experts recommandent l'isoniazide à haute dose en présence de résistance à faibles concentrations de l'isoniazide ($> 1\%$ de bacilles résistants à 0,2 pg / ml, mais sensibles à 1 µg / ml de l'isoniazide), tandis que l'isoniazide n'est pas recommandé pour la résistance à haute dose ($> 1\%$ de bacilles résistant à 1 µg / ml de l'isoniazide)

Le traitement de la tuberculose multirésistante n'est pas standardisé, chaque pays devrait concevoir une stratégie thérapeutique appropriée en fonction des données disponibles de la surveillance pharmacorésistante et de la fréquence de l'utilisation des antituberculeux dans le pays[11, 17]. Cependant, le traitement doit répondre à certaines règles générales en particulier l'utilisation d'un agent injectable et d'une fluoroquinolone qui constituent la base du schéma thérapeutique[7].

Le schéma thérapeutique va dépendre dans tous les cas des antécédents de tuberculose des patients, pour les nouveaux cas de TBMR le traitement comprendra deux phases [17]:

- Phase intensive min 8 mois.....
- Phase de continuation 18 mois ...

❖ Adaptation au Sénégal

Le schéma de traitement en vigueur dans le pays depuis 2010 était celui de 24 mois de l'OMS :

6 mois (Z-Am-Lfx-Eto-PAS)/18 mois(Z-Lfx-Eto-PAS)

Une phase intensive d'au moins 6 mois pendant laquelle on administre l'agent injectable, suivie d'une phase d'entretien de 18 mois. En juillet 2015 le nouveau schéma de 9 mois de l'UNION a été introduit sous forme d'étude devant se terminer en décembre 2017. Ce dernier schéma est censé être mieux toléré. Il est appliqué aux patients souffrant de TB pharmaco résistante, résidant dans un

district sanitaire des régions médicales de Dakar et Thiès et répondant aux critères définis par le protocole[29, 30].

I.5. Résistance aux antituberculeux

Il existe deux formes de résistance aux antibiotiques chez *M.tuberculosis*. Une résistance primitive qui correspond à des mécanismes de défense naturels de la bactérie et une résistance acquise, causée par des mutations spontanées qui modifient le génome.

I.5.1.Résistance naturelle

L'enveloppe cellulaire constitue une barrière de protection imperméable à la plupart des molécules chimiques et contient des pompes à efflux qui permettent une résistance naturelle à certaines molécules telles que les tétracyclines, les fluoroquinolones et les aminoglycosides. Le *M.tuberculosis* produit certaines enzymes comme les β -lactamases qui annihilent le pouvoir bactéricide des β -lactamines.

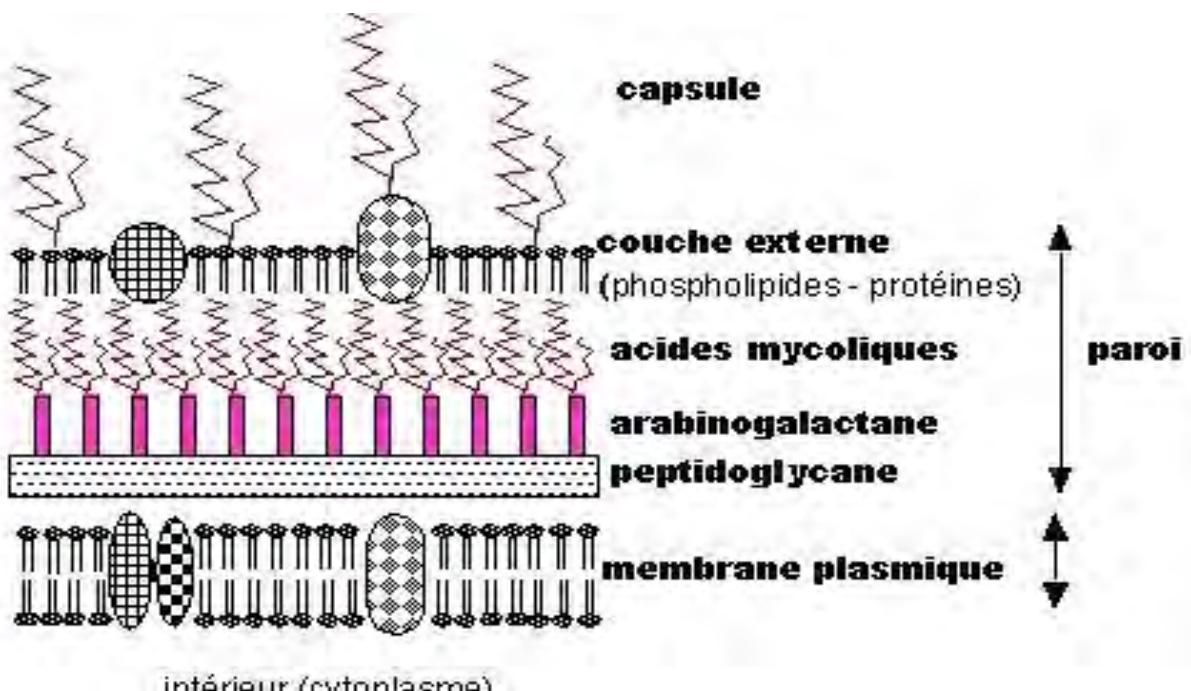


Figure 5: schéma général de la membrane mycobactérienne[20]

I.5.2.La résistance acquise

On distingue différent niveaux de résistance acquise chez M.tuberculosis :

- La multi-résistance ou MDR-TB (pour Multi Drug ResistantTuberculosis) est causée par des souches du bacille tuberculeux résistantes à au moins deux des antibiotiques principaux de première ligne, la RIF et l'INH.
- L'ultra-résistance ou XDR-TB (pour Extensively Drug ResistantTuberculosis) est une forme de TB MDR qui en plus est résistante à des traitements de seconde ligne tels que les fluoroquinolones et les aminosides.
- La résistance totale ou TDR-TB (Totally Drug ResistantTuberculosis) a récemment été rapportés en Italie, en Iran, et en Inde.

Cette résistance acquise est due à des mutations spontanées. Elles se produisent avec une fréquence variable pour chaque antibiotique, de façon aléatoire au cours des cycles cellulaires. Ces mutations génétiques ne sont pas transférables d'une souche à l'autre. Elles sont de deux types :

- Les mutations de gènes qui codent pour les protéines cibles de l'antibiotique (rifampicine-rpoB, isoniazide-KatG/InhA/Ahpc/ndh, éthambutol-embB, aminoside-Rrs, éthionamide et fluoroquinolone-gyrA), entraînent une diminution de l'affinité de la cible pour l'antibiotique.
- Les mutations de gènes qui codent pour des enzymes impliquées dans l'activation de l'antibiotique (isoniazide, pyrazinamide-pncA et éthionamide)

II. TOXICITE DES ANTITUBERCULEUX

Le traitement de la TB MDR est lourd et contraignant. Il exige une combinaison d'antibiotiques de première ligne et de plusieurs antibiotiques de seconde ligne (un agent injectable comme la Kanamycine, une fluoroquinolone comme l'oxofloxacine, et des agents bactériostatiques comme l'éthionamide)[53]

Ces combinaisons thérapeutique nécessitent une durée de traitement plus longue et s'accompagnent d'importants effets secondaires sur le fonctionnement de certains organes :

II.1. Toxicité hépatique

Les antituberculeux incriminés sont : l'INH, la RMP, le PZA, l'éthionamide, l'éthambutol, et la streptomycine.

Il s'agit le plus souvent d'hépatite cytolytique induite essentiellement par l'INH et la PZA. L'atteinte hépatique peut aussi être cholestatique, ou mixte. Plusieurs facteurs prédisposent à la toxicité hépatique des antituberculeux (Age, Sexe, Grossesse, hépatites virales B, C, Malnutrition, Alcoolisme, Tuberculose disséminée, Facteurs génétiques (acétyleurs lents), interactions médicamenteuses, VIH). La RMP en association avec l'INH, induit la formation métabolites réactifs et instables d'INH, potentialisant ainsi son hépatotoxicité. Concernant les lésions chroniques du foie, elles sont plus rares et variables allant d'une hépatite chronique, d'une cirrhose, d'une stéatose ou d'une granulomatose hépatique. La surveillance biochimique se fait par le dosage des transaminases[38].

II. 2. Toxicité rénale

Depuis 1971, 55 cas d'insuffisance rénal aigue et de nombreux effets rénaux dus à la rifampicine ont été rapportés dans la littérature. Un mécanisme immunoallergique a été le plus souvent évoqué dans ces cas et 30% était associée à une atteinte hépatique. Le traitement discontinu, intermittent et/ou

interrompu serait un facteur de risque de la néphrotoxicité de la rifampicine[38, 46].

L'isoniazide peut être responsable de glomérulonéphrite extracapillaire, alors que la néphrotoxicité due à l'éthambutol, au pyrazinamide et à la streptomycine est rare. La kanamycine et l'amikacine ont une toxicité rénale supérieure à celle de la streptomycine.

Chez les patients présentant une fonction rénale anormale de base, l'adaptation de la posologie des médicaments est indispensable afin d'optimiser la tolérance rénale et extrarénale des traitements. Si la clairance de la créatinine est inférieur à 30 ml/mm les doses préconisés sont pour : l'EMB : 7 à 10 mg/kg, l'INH : 3 à 4ml/kg et le PZA : 15 mg/kg. Et chez les hémodialysés le schéma thérapeutique recommandé est 2 HRZ/ 6 HR, il faudra éviter les aminosides et utiliser l'EMB en cas de nécessité absolue[38, 41].

II.3. L'hyperuricémie

L'uricémie est un excellent indicateur de l'observance du traitement antituberculeux. L'utilisation du pyrazinamide entraîne fréquemment une hyperuricémie, en inhibant par compétition l'excrétion rénale de l'acide urique. Donc il s'agit d'une conséquence normale du traitement, pouvant entraîner parfois des arthralgies et plus sévèrement des crises de gouttes. L'éthambutol et l'isoniazide sont aussi cités[38].

II.4.L'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est une complication du traitement par para-aminosalicylique (PAS), éthionamide (ETH) ou prothionamide (PTH), qui sont généralement inclus dans le traitement de la TB MDR. Deux études effectuées au Lesotho et Botswana ont retrouvé des taux élevés d'hypothyroïdie dans leur cohorte[38].

II.5. Les troubles neurologiques

L'isoniazide possède une toxicité neurologique à type de paresthésies des membres inférieurs, de confusion, d'insomnie et de psychose réversible. Les mêmes symptômes peuvent être observés avec la cyclosérine et les thioamides peuvent entraîner un syndrome dépressif.[38 35].

II.6. Autres effets observés

On peut aussi avoir au cours de ce traitement de troubles oculaires, d'éruptions cutanées, de troubles électrolytiques (hypokaliémie), troubles gastro-intestinaux (anorexie, nausées, vomissement, diarrhées), des syndromes d'hypersensibilité, de trouble de l'ECG (allongement QT), une leucopénie...[38].

Ces effets secondaires justifient un suivi clinique et biologique pré et post thérapeutique des sujets traités aux antituberculeux.

Tableau III: principaux examens biologiques recommandés par l'OMS[6].

Examen biologique	Fréquence recommandée
Créatinine sérique	Comme base de référence, puis mensuellement si possible pendant l'administration d'un médicament injectable
Potassium sérique	Mensuellement pendant l'administration d'un médicament injectable
Thyréostimuline	Tous les 6 mois si le patient reçoit l'association éthionamide/protonamide et /ou PAS
Taux sérique d'enzymes hépatiques	Surveillance périodique(tous les 1 à 3 mois) chez les malades recevant de la pyrazinamide sur des périodes prolongées ou chez les patients à risque d'hépatite ou présentant des symptômes de cette maladie.

III. GENERALITE SUR LA CREATININEMIE [51,52] :

La créatininémie représente le taux sanguin de créatinine, ce dernier dépend de la capacité d'élimination du rein et de la masse musculaire, son évaluation donne une indication de la capacité de filtration rénale.

Les valeurs normales sont comprises entre 6 et 13 mg/l.

La créatinine est un produit de dégradation du phosphate de créatine dans le muscle. La créatine se déhydrate spontanément dans nos cellules musculaires et son produit de déshydratation est la créatinine. Cette molécule est éliminée en quasi-totalité par le rein, qui ne la réabsorbe pas et qui la sécrète très peu. Le tubule contourné proximal participe lui-aussi, bien que légèrement, à son excréition. Elle est donc totalement diffusée et excrétée dans l'urine.

Le dosage de la créatinine est une analyse très utile en néphrologie. Le taux de créatinine étant stable pour une personne donnée (en dehors d'états cataboliques transitoires comme l'effort sportif ou la fièvre) et étant en totalité éliminée par le rein, la créatinine représente un très bon indicateur de la fonction rénale.

Une concentration élevée de créatinine dans le sang peut être le signe:

- D'une atteinte de la fonction rénale :
 - la présence d'un calcul rénal
 - une ischémie, en cas de baisse d'irrigation sanguine du rein
 - une infection
 - une maladie rénale chronique
 - un cancer du rein dans les cas les plus graves
- d'une insuffisance cardiaque
- d'un épuisement physique
- d'une déshydratation
- d'une blessure musculaire
- ou encore plus rarement, d'une rhabdomyolyse (destruction du tissu des muscles striés)

Un niveau bas de créatinine dans le sang peut-être le signe:

- d'une faible masse musculaire causée par une dystrophie musculaire ou simplement liée à l'âge
- d'une atteinte du foie
- ou encore d'une grossesse

IV. GENERALITE SUR L'URICEMIE[48, 53]

L'uricémie correspond au taux d'acide urique dans le sang. L'acide urique est présent naturellement dans le sang et son taux est régulé par l'organisme pour qu'il reste aux alentours d'une valeur dite normale (30-70 mg/l).

L'acide urique provient de plusieurs sources:

- La dégradation des protéines et des acides nucléiques (comme l'ADN) présents dans l'alimentation (1/3 des apports en acide urique dans les conditions normales).
- La dégradation des protéines et des acides nucléiques de l'organisme.
- Une synthèse *de novo* d'acide urique principalement au niveau des cellules hépatiques.

Différents phénomènes peuvent provoquer une modification anormale de l'uricémie.

L'hyperuricémie est une élévation anormale du taux d'acide urique sanguin. Elle résulte généralement d'un des deux mécanismes suivants, voire de la combinaison de ces deux mécanismes :

- Une production excessive d'acide urique par l'organisme, généralement en lien avec un excès des apports alimentaires en protéines.
- Une mauvaise excrétion de l'acide urique dans les urines, souvent associée à un trouble rénal.

Les hyper-uricémies peuvent se rencontrer dans de nombreux contextes :

- l'hyperuricémie alimentaire avec une alimentation trop riche en protéines,
- une synthèse exagérée d'acide urique liée à un trouble métabolique,

- au cours de certaines maladies (psoriasis étendu, insuffisance rénale chronique ...)
- lors de la prise de certains médicaments (l'aspirine, certains diurétiques, la ciclosporine A, certains médicaments antituberculeux)

Elle peut être à l'origine de troubles articulaires, respiratoires, rénaux, cardiovasculaires, etc.

À l'inverse, l'hypo-uricémie est une diminution anormale du taux sanguin d'acide urique. Les symptômes de l'hypo-uricémie sont très variables en fonction de la cause du trouble. Le plus souvent, les symptômes sont mineurs.

L'hypo-uricémie survient généralement suite à des désordres métaboliques, ou suite à des maladies graves :

- un traitement hypo-uricémiant mal équilibré dans plus de 50 % des cas,
- un cancer pulmonaire, un lymphome,
- la xanthinurie héréditaire (déficit héréditaire en enzymes intervenant dans la dégradation des protéines en acide urique),
- l'insuffisance hépatique sévère....

DEUXIEME PARTIE

I. Objectifs de l'étude

I.1.Objectif général

Etudier la variation de la créatininémie et de l'uricémie au cours des dix huit premiers mois de traitement chez des patients diagnostiqués positifs par rapport à une tuberculose multirésistante et suivis régulièrement par le programme national de lutte contre la tuberculose (PNT) à Dakar.

I.2 Objectifs spécifiques :

- Evaluer les valeurs de la créatininémie en fonction de l'âge et le sexe
- Evaluer les valeurs de l'uricémie en fonction de l'âge et le sexe
- Comparer les valeurs moyennes de la créatininémie à différents stades de traitement (M1, M2, M6, M12, M18) par rapport à M0
- Comparer les valeurs moyennes de l'uricémie à différents stades de traitement (M1, M2, M6, M12, M18) par rapport à M0
- Identifier le nombre de patients présentant une augmentation de la créatinine ou de l'acide urique de M0 à M18.
- Chercher une relation de corrélation entre l'augmentation de la créatininémie et/ou de l'uricémie au cours du traitement de la tuberculose MDR et ce dernier.

II. Cadre de l'étude

Etude réalisée au niveau du laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire de la FMPO de l'UCAD en collaboration avec le programme national de lutte contre la tuberculose (PNT) du Sénégal pour le suivi biologique des patients TB MDR sous traitement.

III. Type de l'étude

Etude rétrospective analytique de 18 mois chez des patients diagnostiqués positifs à une tuberculose multirésistante et chez qui la surveillance biologique

du traitement antituberculeux de seconde ligne est faite régulièrement aux intervalles suivants :

M0: bilan pré thérapeutique

M1: bilan après un mois de traitement

M2 : bilan après un 2 mois de traitement

M6 : bilan après un 6 mois de traitement

M12 : bilan après un 12 mois de traitement

M18 : bilan après un 18 mois de traitement

IV. Population étudiées

Quarante cinq sujets choisis dans la cohorte tuberculose multirésistante du PNT Dakar, Tous les patients inclus étaient pris en charge au niveau des centres de références de la région de Dakar ou dans les districts sanitaires régionaux

IV. 1. Critères d'inclusion

- Tous les patients TB MDR confirmés positifs par le laboratoire du PNT et ayant bénéficié d'un traitement antituberculeux de second ligne et d'une surveillance biologique régulière pendant 18 mois.

IV.2. Critère de non inclusion

- Patients qui ont arrêté le traitement avant 18 mois
- Patients n'ayant pas une surveillance biologique régulière

V. Méthodologie

V.1. Collecte des données

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

- Les caractéristiques sociodémographiques des patients (âge, sexe)
- Paramètre ciblés : la créatininémie et l'uricémie

La collecte des données biologiques a été réalisée selon le calendrier adopté par le PNT (M0, M1, M2, M6, M12, M18)

Il faut signaler que cette surveillance biologique dure 24 mois correspondant à la durée totale du traitement de la TB MR. Certains patients guérissent avant ou ne se présentent pas régulièrement pour le suivi biologique.

V.2. Dosage de la créatininémie et de l'uricémie

Les deux paramètres ont été dosés par un automate A15 BioSystems selon les principes suivants :

➤ Dosage de la créatininémie

▪ Principe :

La créatinine présente dans l'échantillon réagit avec le picrate en milieu alcalin, pour donner un complexe coloré. On mesure la vitesse de formation de ce complexe dans des périodes initiales courtes, en évitant ainsi les interférences d'autres composées.

Valeurs normales : 6 à 13 mg/l

➤ Dosage de l'uricémie

▪ Principe

L'acide urique présent dans le sérum donne un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie à 555 nm

Valeurs normales : 30 à 75 mg/l

V.3. Analyse statistique

Les données ont été saisies sur un fichier Excel 2007 et leur analyse et les tests de variance avec le logiciel Epi info 7. Pour la comparaison des moyennes, nous avons utilisé le test T de Student, et une valeur de $P \leq 0,05$ sera considérée comme statistiquement significative.

VI. Résultats

VI.1. Caractéristique de la population générale étudiée

VI.1.1. Age

L'âge moyen de nos patients était de $30,66 \pm 9,32$ ans avec des extrêmes de 14 à 65 ans.

La répartition des patients selon les tranches d'âge est représentée dans le graphique ci-dessous :

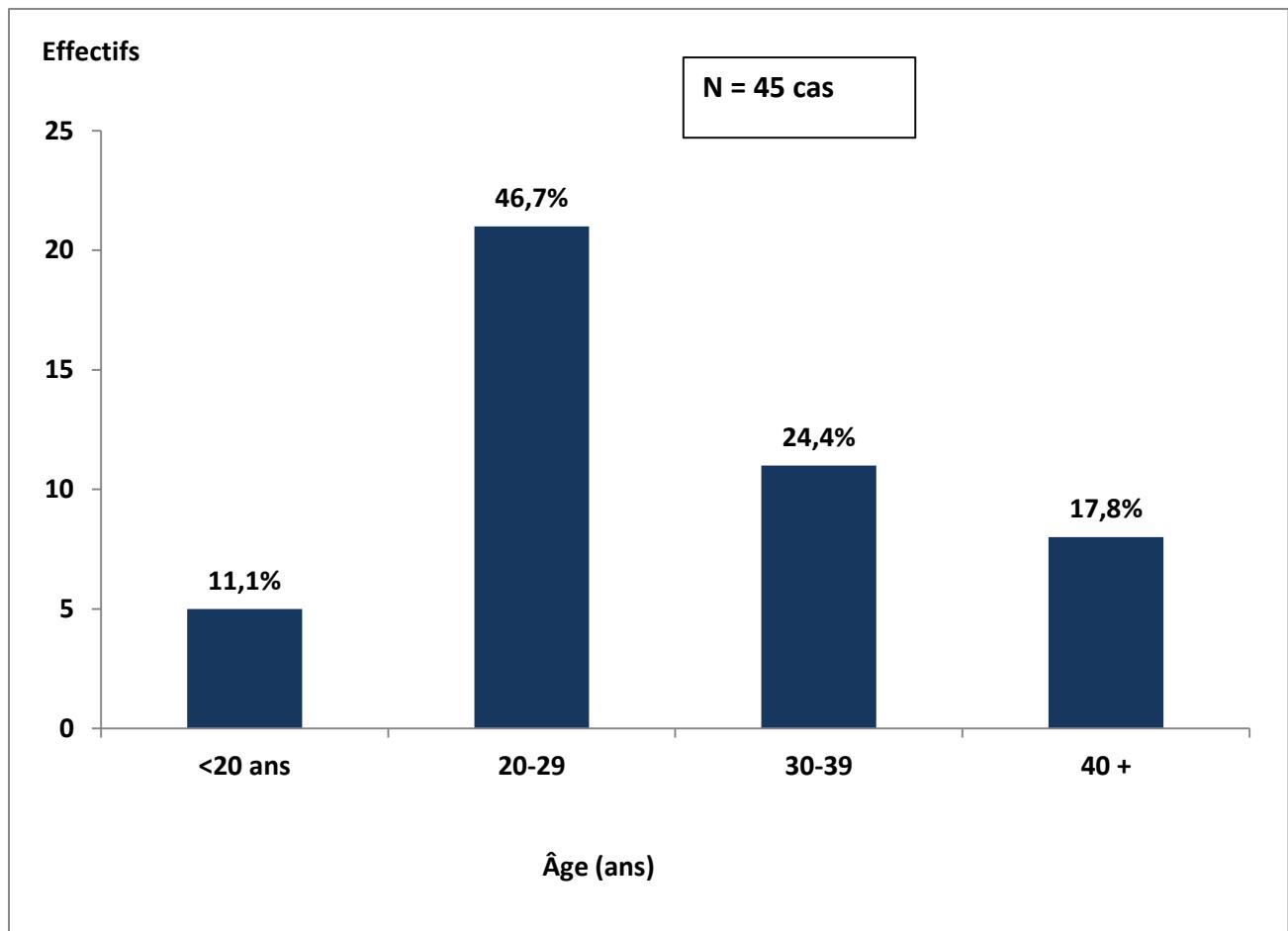


Figure 6: Répartition des patients par tranche d'âge.

VI.1.2. Sexe

Sur les 45 patients, 30 étaient des hommes et 15 étaient des femmes, la sex-ratio (H/F) était de 2.

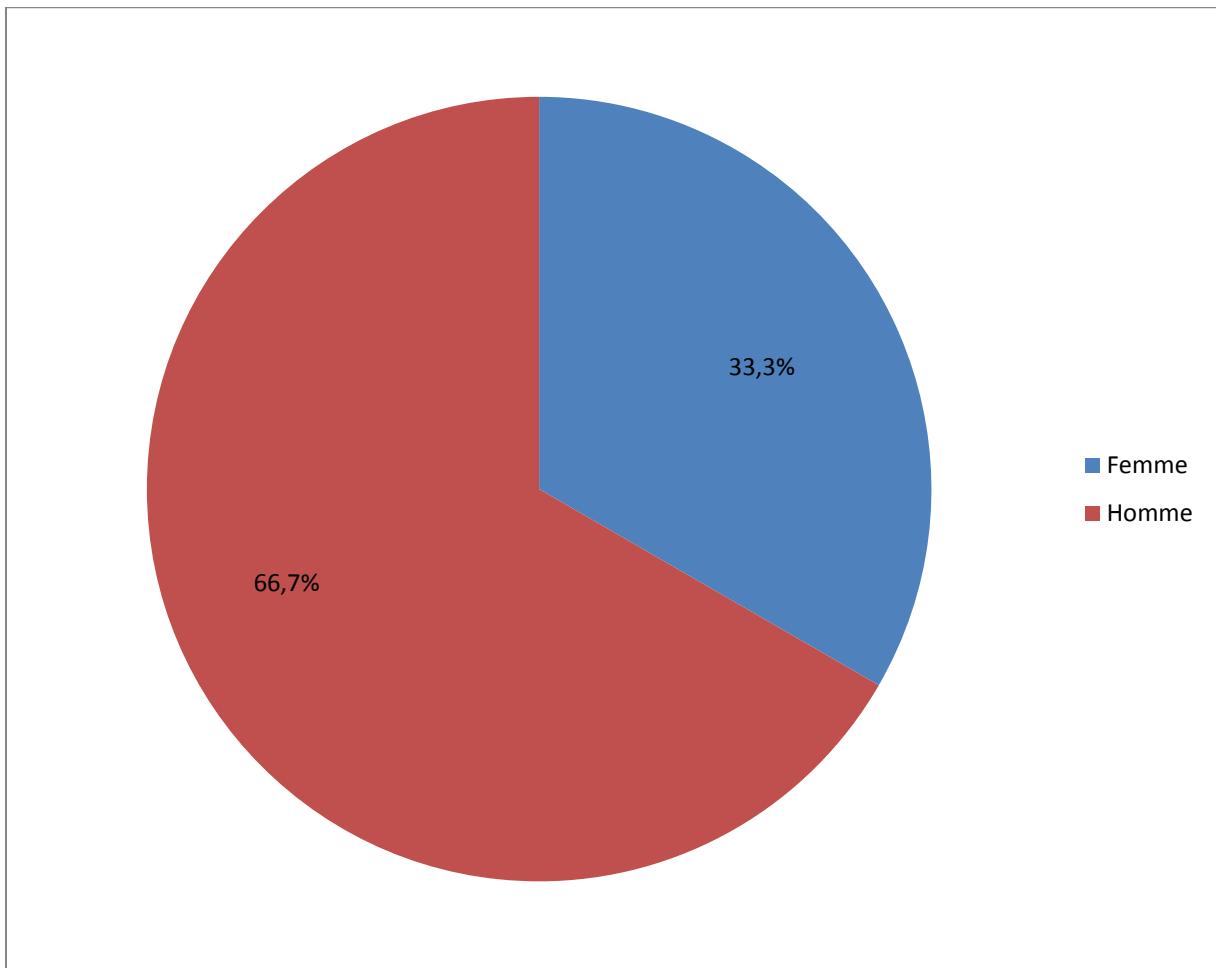


Figure 7: Répartition des patients selon le sexe.

VI.2. Répartition des patients avant traitement

VI.2.1. Répartition des patients par tranche d'âge en fonction de la valeur de la créatininémie à l'inclusion

Le nombre des patients ayant présenté à l'inclusion des valeurs de la créatininémie supérieurs à la normale selon les différentes tranches d'âge est exprimé dans le graphique ci-dessous :

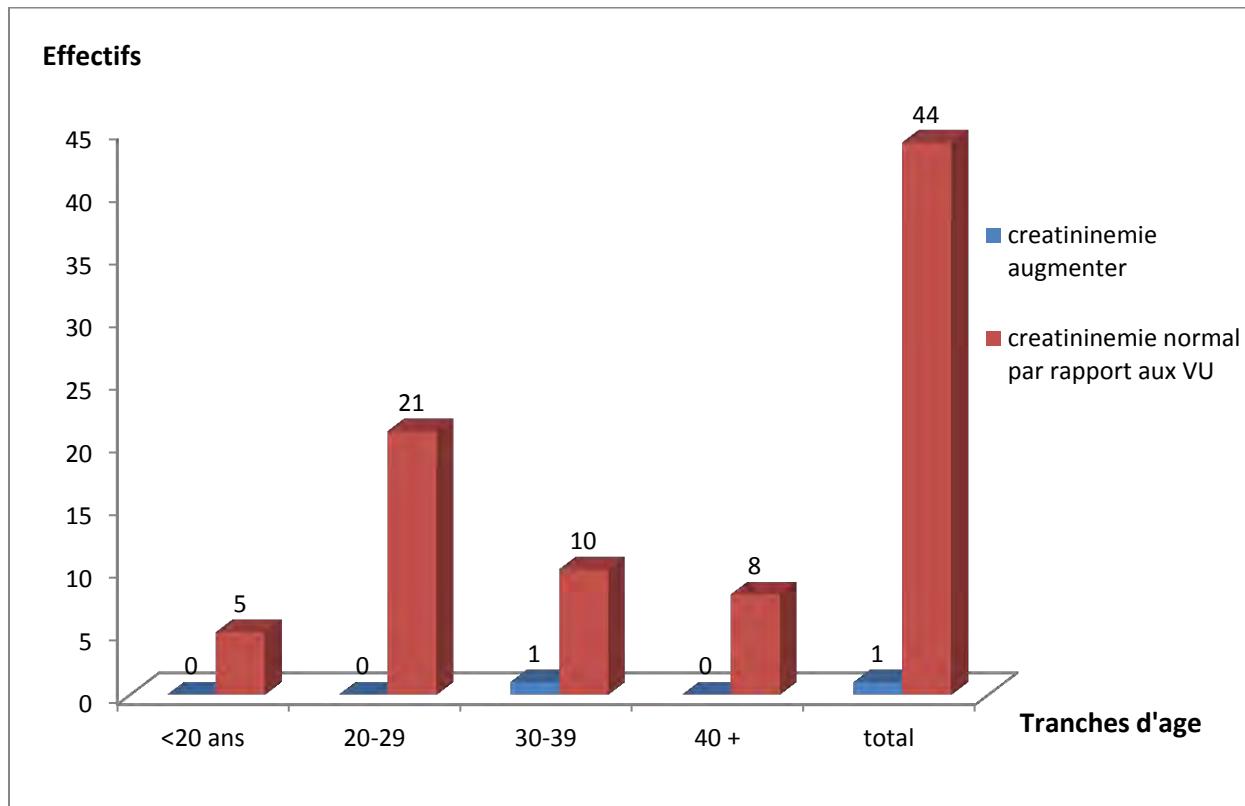


Figure 8: Répartition des patients en fonction de la valeur de la créatininémie à M0.

VI.2.2. Répartition des patients par tranche d'âge en fonction de la valeur de l'uricémie à l'inclusion

Le nombre des patients ayant présenté une hyperuricémie à l'inclusion selon les différentes tranches d'âge est exprimé dans le graphique ci-dessous :

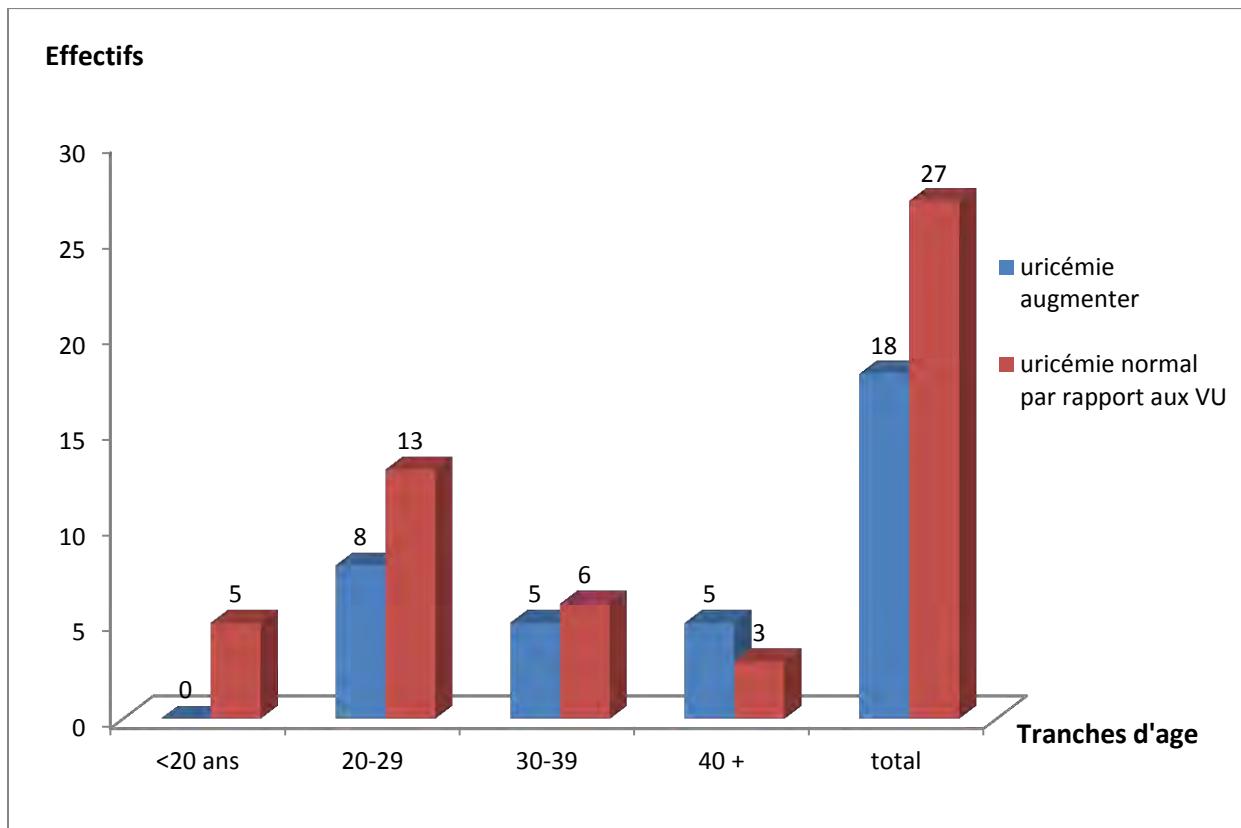


Figure 9: Répartition des patients en fonction de la valeur d'uricémie à M0.

VI.3. Evolution de la créatininémie au cours du traitement

Tableau IV: Moyennes et écart-types des valeurs de la créatininémie.

	Moyenne (mg/l)	Ecart-type	Minimum (mg/l)	Maximum (mg/l)
creaM0	9,91	10,76	6	15
creaM1	9,56	11,39	4	12
creaM2	9,56	10,35	5	13
creaM6	10,11	10,00	5	14
creaM12	10,49	7,80	4	22
creaM18	10,18	7,64	5	18
total	9,97	9,66	5	22

VI.3.1. Evolution de la créatininémie en fonction de l'âge

L'évolution de la créatininémie en fonction de chaque tranche d'âge (**<20 ans, 20-29 ans, 30-39 ans, 40+ ans**) est illustrée dans le graphique ci-dessous.

Pour les différentes tranches d'âge on n'a pas observé de différence significative des moyennes de la créatininémie avec (p toujours $>0,05$).

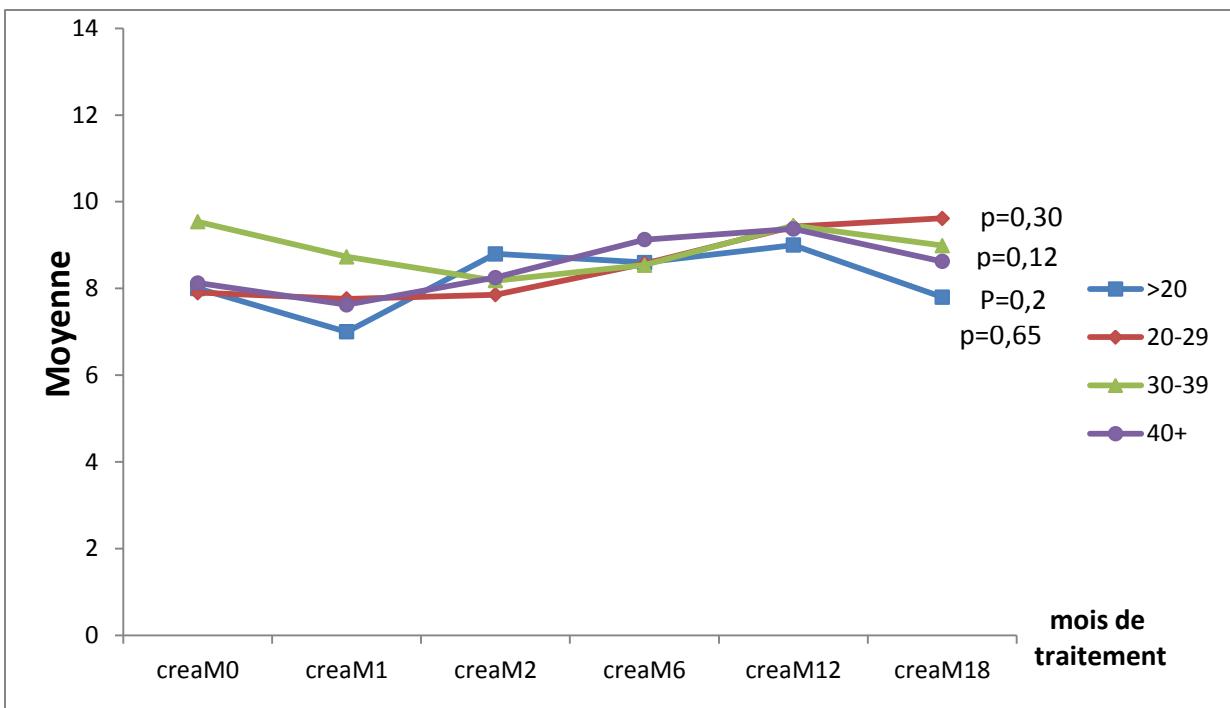


Figure 10: Evolution de la créatininémie par tranche d'âge.

VI.3.2. Evolution de la créatininémie en fonction du sexe

Le graphique suivant montre la relation entre la variation de la créatininémie et le genre au cours du traitement :

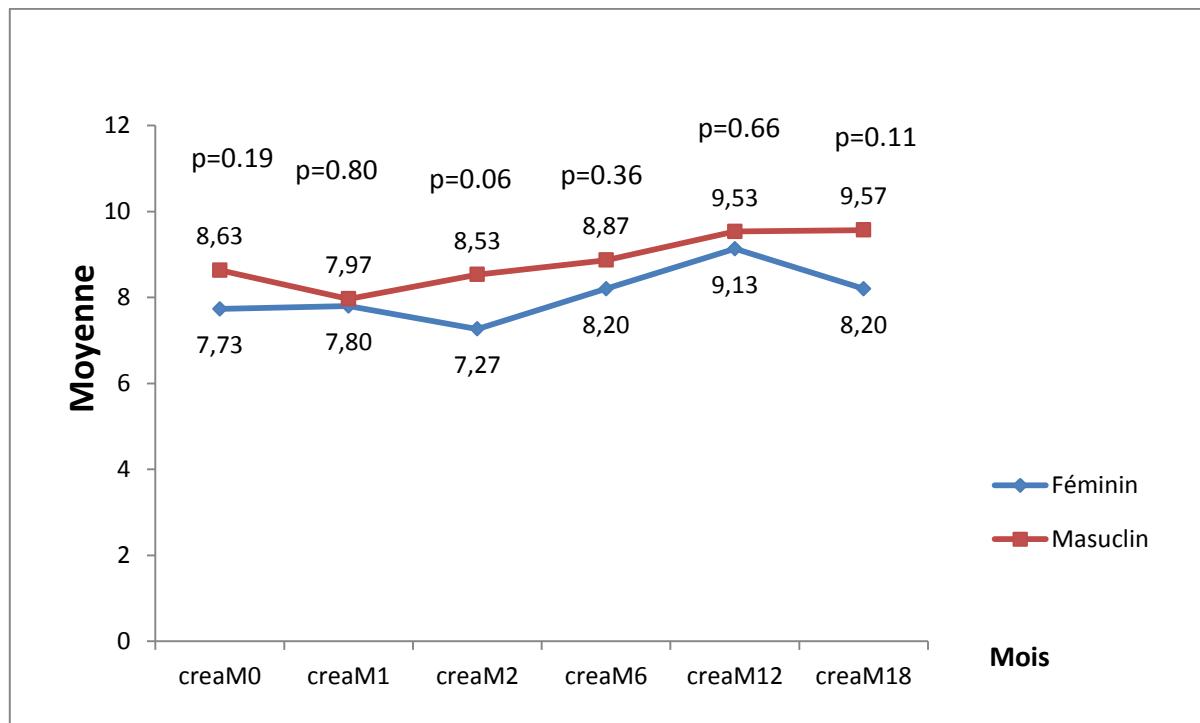


Figure 11: Evolution de la créatininémie en fonction du sexe.

VI.3.3. Comparaison des valeurs moyennes de la créatininémie

Les comparaisons entre les moyennes des valeurs de la créatininémie au cours du traitement et le bilan d'entrée sont représentés ci-dessous:

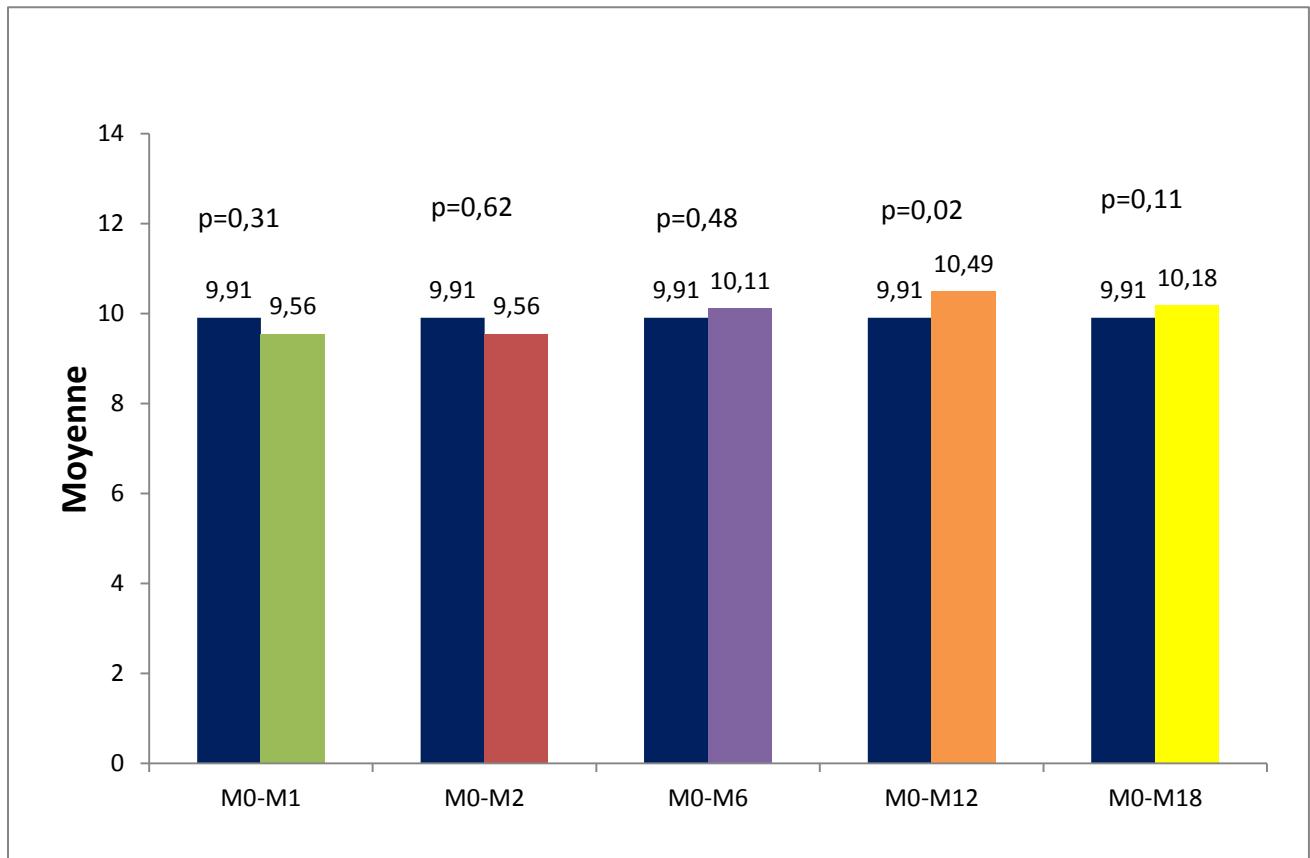


Figure 12: Evolution de la créatininémie moyenne par rapport à M0.

VI.4. Evolution de l'uricémie au cours du traitement

Tableau V: Moyennes et écart-types des valeurs de l'uricémie

	Moyennemg/L	Ecart-type	Minimummg/L	Maximummg/L
AUM0	71,84	32,44	31	152
AUM1	85,56	26,43	25	158
AUM2	83,04	22,83	47	147
AUM6	76,56	23,21	39	164
AUM12	71,47	19,25	32	128
AUM18	71,04	25,54	32	142
total	76,59	24,95	25	164

VI.4.1 Evolution de l'uricémie en fonction de l'âge :

L'évolution de l'uricémie en fonction de chaque tranche d'âge (**<20 ans, 20-29 ans, 30-39 ans, 40+ ans**) est illustrée dans le graphique ci-dessous.

Pour toutes tranches d'âge les variations des moyennes étaient significatives avec des ($p<0,05$).

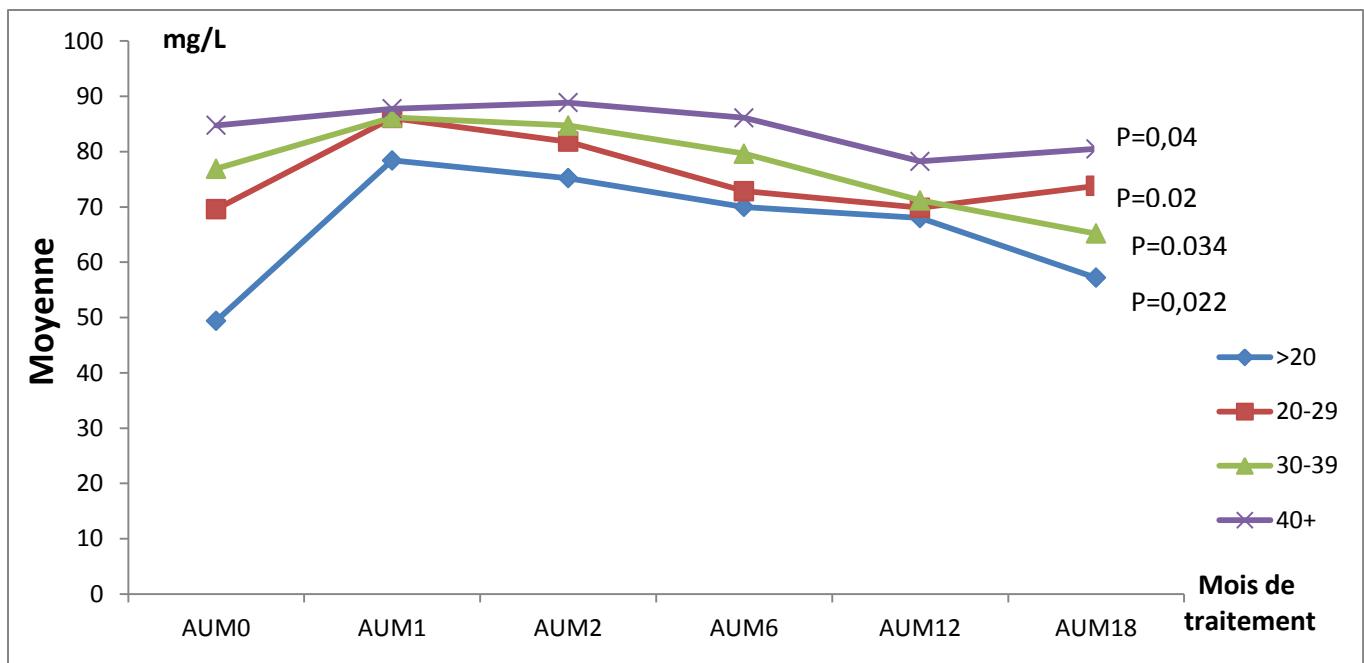


Figure 13: Evolution de l'uricémie par tranche d'âge.

VI.4.2. Evolution de l'uricémie en fonction du sexe

Le graphique ci-dessous montre la relation entre la variation des moyennes de l'uricémie et le genre au cours du traitement :

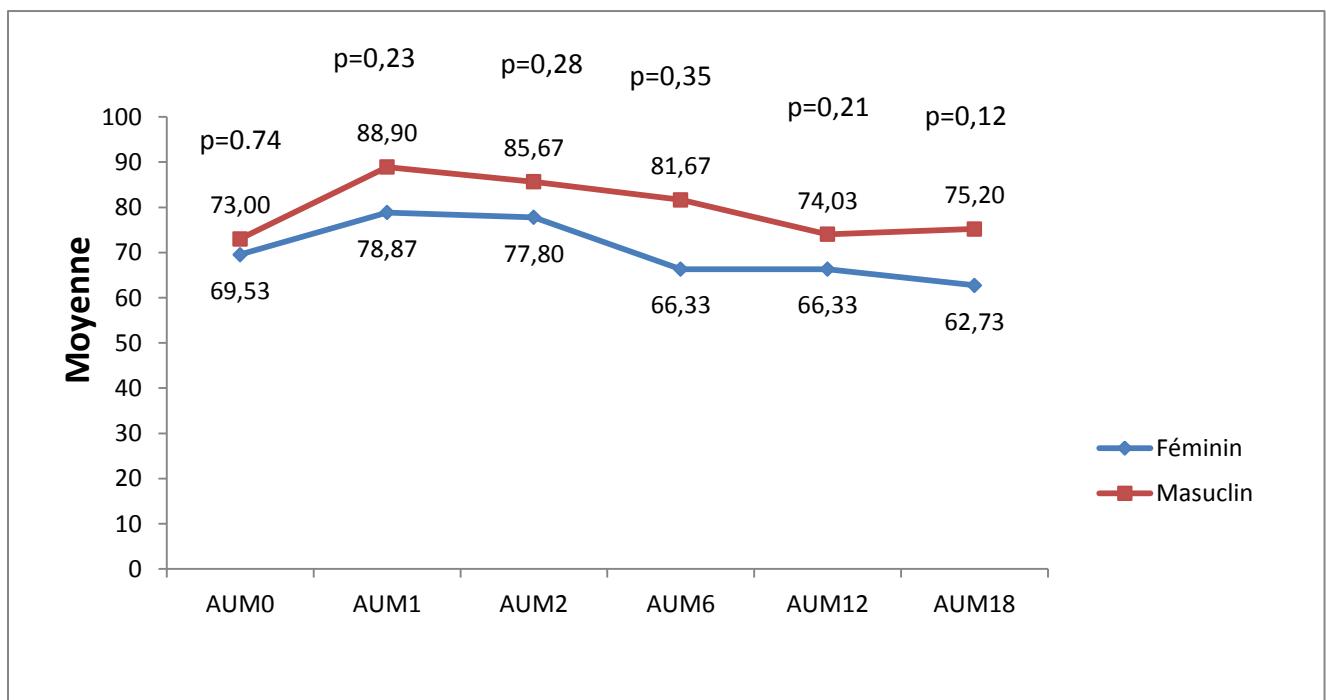


Figure 14: Evolution de l'uricémie en fonction du sexe.

VI.4.3. Comparaison des valeurs moyennes de l'uricémie

Les comparaisons entre les moyennes des valeurs de l'uricémie au cours des différents mois de traitement et le bilan d'entrée sont représentés dans le graphique suivant :

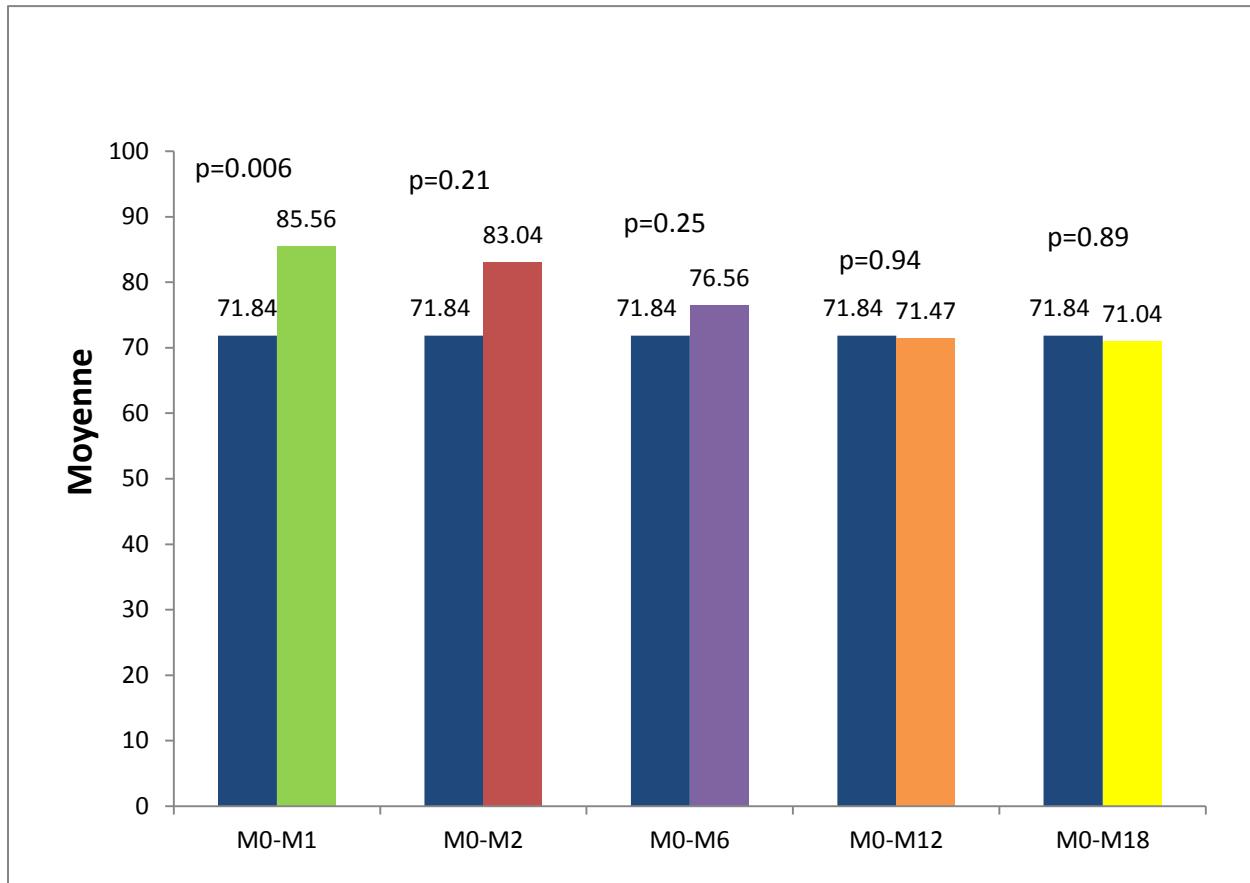


Figure 15: Evolution de l'uricémie moyenne par rapport à M0.

VI.5. Evolution du nombre de patients ayant une valeur supérieur à la normale de M0 à M18 :

Le nombre des patients ayant présenté un taux de la créatininémie ou de l'uricémie au dessus de la normal au cours du traitement est représenté ci-dessous :

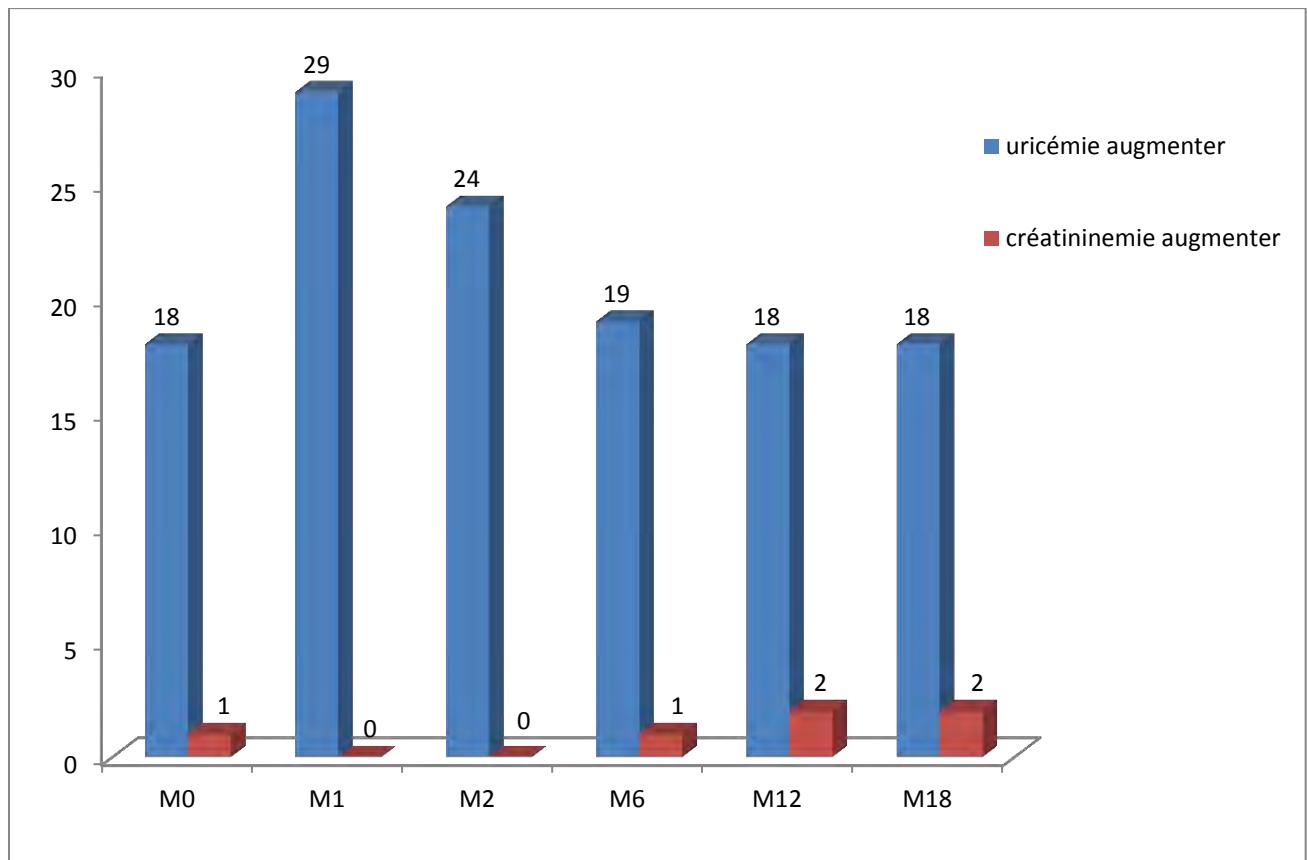


Figure 16: Evolution du nombre de patients ayant une valeur supérieur à la normale de M0 à M18.

VII. Discussion

❖ Caractéristique de la population :

La tuberculose multirésistante est une infection due à des bacilles de koch (BK) résistants au moins à l'isoniazide (H) et à la rifampicine (R), son traitement repose sur une association de 4 à 6 antituberculeux de deuxième intention moins efficace que ceux de première intention et durant une période plus prolongé cédant ainsi le terrain aux multiples effets indésirables[45]. Parmi ces derniers, on trouve l'hyperuricémie et la néphrotoxicité[35].

Le but de notre travail est d'évaluer les variations de l'uricémie et de la créatininémie au cours des dix huit premiers mois du traitement de la TB MDR chez ces patients et déceler d'éventuels troubles du métabolisme des acides nucléiques et de la fonction rénale.

En étudiant l'épidémiologie de la maladie tuberculeuse en Afrique d'une manière générale, on note que la tuberculose est classiquement une maladie du sujet jeune. La fréquence élevée de la TB MR dans la population jeune (<40 ans) et active était constaté par la majorité des études[8, 22].

Il faut noter que l'âge moyen dans notre étude ($30,66 \pm 9,32$ ans) est comparable à celui rapporté dans d'autres études.

Tableau VI: âge moyen des patients ayant une TBMR lors des différentes études.

Etude	Année	Pays	Age
Chevalier[12]	2000-2003	Sénégal	36
Baina[8]	2011-2013	Maroc	35
Rabah[40]	1991-2003	Tunisie	40
Ruddy[42]	2001-2002	Russie	36
Helbling[22]	2003-2010	Suisse	26

La majorité de nos patients était de sexe masculin (66,6%) avec une sex-ratio=2, ce constat fut rapporté dans presque toutes les études du fait des différences d'exposition entre les hommes et les femmes dans leur rôle sociétal, c'est-à-dire de différences en rapport avec leurs activités, les hommes occupent différents secteurs d'activité, ce qui facilite la transmission du bacille tuberculeux.

La prédominance masculine observée chez les tuberculeux présentant une résistance pourrait être liée d'une part à la prédominance de la tuberculose chez les individus de sexe masculin, et d'autre part, par l'hypothèse que les femmes sont plus observantes sous traitement et donc moins susceptibles de recevoir un traitement inadéquat.

Tableau VII: sex-ratio des patients TB-MR lors des différentes études.

Etude	Année	Pays	SR
Chevalier[12]	2000-2003	Sénégal	1.7
Baina[8]	2011-2013	Maroc	5.72
Rabah[40]	1991-2003	Tunisie	5
Ruddy[42]	2001-2002	Russie	6.72
Helbling[22]	2003-2010	Suisse	1.12

❖ Evaluation de la créatininémie :

Sur nos 45 patients, un seul avait présenté une valeur élevée de la créatininémie à l'inclusion soit un pourcentage de 2,22%, il appartenait à la tranche d'âge 30-39 ans. Le dossier du patient ne contenait pas assez d'information clinique pour qu'on puisse discuter cette augmentation.

La moyenne des valeurs de la créatininémie a été de 9,97 mg/L. on constate une légère diminution de M0 à M1 puis une augmentation progressive à partir de M2 jusqu'à M12 et enfin une légère diminution à M18.

La différence entre les moyennes n'était pas significative avec ($p=0,53$)

Lefevre et al avaient étudié les dossiers de 247 patients sous antituberculeux de seconde ligne au CHU de Renne en France[25]. Parmi les effets secondaires retrouvés chez 64,8 % de l'ensemble des patients traités pour tuberculose MDR on trouve l'insuffisance rénale (4,4 %).

Dans une étude russe chez 244 patients atteints de TB-MDR, la surveillance du traitement a montré une néphrotoxicité chez (9,8%) des patients[46].

Pour les patients dont l'âge ne dépasse pas 20 ans on constate une diminution de La moyenne des valeurs de la créatininémie dans le premier mois puis une légère augmentation entre M1 et M2, la moyenne est presque stable jusqu'à M12 puis diminue enfin à M18.

Entre 20-29 ans, nous avions remarqué une stabilité de la moyenne des valeurs de la créatininémie au cours des deux premiers mois, puis augmentation progressive à partir de M2 jusqu'à M18.

Concernant les patients appartenant à la tranche d'âge 30-39 ans la moyenne des valeurs de la créatininémie diminue entre M0 et M2 puis augmente légèrement jusqu'à M12 et diminue à M18.

A partir de 40 ans la moyenne des valeurs de la créatininémie était stable le premiers mois, augmente progressivement entre M1 et M12 puis diminue légèrement à M18.

Pour les différentes tranches d'âge on n'a pas observé de différence significative avec (p toujours $>0,05$)

En analysant nos données, nous avions remarqué que la relation entre la variation de la créatininémie et le sexe au cours du traitement n'avait pas été statistiquement significative ($p=0,19$).

Nos résultats sont comparables à d'autres études qui ne montrent pas un lien statistique entre l'apparition des effets indésirables et le sexe[25, 41, 46].

Concernant l'évolution des moyennes de la créatininémie au cours du traitement par rapport à l'inclusion (M0). Une différence significative est retrouvé seulement

entre M0 et M12 ($p=0,02$).

Au début de notre étude un seul patient avait présenté un taux de créatininémie au dessus de la normal, à la fin de notre étude deux patients (4,4%) avaient des résultats perturbés de la créatininémie, ces deux derniers appartenaient à la tranche d'âge 20-29 ans et avaient des résultats normaux à l'inclusion.

S.Shin et al avaient trouvé que sur les 244 patients étudiés 24 (9%) présentaient une néphrotoxicité à la fin du traitement[46].

Lefevre et al avaient trouvé parmi les 247 patients étudiés 13 cas d'insuffisance rénal.[25]

Evaluation de l'uricémie

Sur l'ensemble de nos patients dix huit présentaient une valeur élevée de l'uricémie soit un pourcentage de 39,96%, huit de ces malades appartenaient à la tranche d'âge 20-29 ans, cinq à la tranche 30-39 ans et les cinq autres à la tranche d'âge 40+ans.

L'hyperuricémie observé à l'inclusion chez ces patients est probablement liée au fait que ces patients étaient déjà sous traitement antituberculeux de première intention contenant la pyrazinamide qui entraîne une hyperuricémie habituellement asymptomatique par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale.

La valeur moyenne a été de 76,59 mg/L. On note une augmentation au cours du premiers mois puis une légère diminution à M2 et qui continue de diminuer progressivement jusqu'à M18.

Une différence significative est observé entre les moyennes des taux d'uricémie avec ($p=0,035$) confirment ainsi un lien entre le traitement et l'hyperuricémie.

Lefevre et al avaient trouvé que 14,2% des patients présentaient une hyperuricémie secondaire au traitement TB MDR[25].

Une étude russe chez 244 patients atteints de TB-MDR[46], montre que 47,1% avaient une arthralgie qui est le plus souvent la conséquence d'une hyperuricémie.

Concernant les patients âgés de <20 ans, la moyenne des valeurs de l'uricémie augmente avec un pic à M1 puis diminue progressivement jusqu'à M18.

Pour la tranche d'âge 20-29 ans, la moyenne des valeurs de l'uricémie augmente au cours du premier mois puis diminue progressivement jusqu'à M12 et enfin augmente à M18.

Entre 30-39 ans, on a une augmentation de la moyenne au cours du premier mois puis diminue progressivement jusqu'à M18.

Pour la tranche d'âge 40+ ans, la moyenne augmente légèrement pendant les deux premiers mois puis diminue de M2 à M12 et enfin augmente entre M12 et M18.

Le test était significatif pour toutes les tranches d'âge avec ($p<0,05$)

Après analyse des données, nous avions remarqué que la relation entre la variation des taux d'uricémie et le sexe au cours du traitement n'est pas statistiquement significative ($p=0,112$).

Les résultats obtenus sont comparables à d'autres études qui ne montrent pas un lien statistique entre l'apparition des effets indésirables et le sexe[25, 41, 46].

Concernant l'évolution des moyennes de l'uricémie au cours du traitement par rapport au bilan d'entrée (M0). Une différence significative est retrouvé seulement entre M0 et M1 ($p=0,006$).

Sur les 45 cas de notre étude dix huit présentaient une hyperuricémie, après un mois de traitement, ce nombre passe à 29 dont 15 avaient une uricémie normal à l'inclusion. Ce nombre diminue et à la fin de notre étude on a 18 patients qui présentent un taux élevé d'uricémie, parmi ces derniers onze 20% (un appartient à la tranche d'âge <20ans, six avaient entre 20-29 ans, deux entre ans 30-39 ans et deux + de 40 ans) avaient des résultats normaux à l'inclusion.

Par ailleurs une étude française a montré que 34 patients (14%) sous antituberculeux de seconde ligne avaient une hyperuricémie à la fin du traitement[25].

Une étude tunisienne a trouvé une hyperuricémie chez 10 patients (31%) parmi les 32 inclus dans l'étude[41].

une étude préliminaire a été réalisée au niveau du laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire de FMPO de l'UCAD pour un suivi biologique de 6 mois[43], et les résultats obtenus sont comparables aux résultats de notre étude.

CONCLUSION

La tuberculose est une maladie infectieuse devenue curable sous réserve d'un traitement bien conduit et prolongé associant plusieurs antituberculeux. En cas de tuberculose multirésistante, on utilise des médicaments plus anciens ou de nouvelle génération. Néanmoins, ce traitement expose à la survenue d'effets secondaires tels que la néphrotoxicité, l'hyperuricémie ... qui peut limiter l'utilisation de ces molécules.

C'est dans cette optique qu'on a effectué cette étude au laboratoire de biochimie et biologie

moléculaire chez 45 patients atteints de TB MR et suivis dans la cohorte du PNT à Dakar.

Le but de notre travail est d'évaluer les variations de l'uricémie et de la créatininémie au cours des dix huit premiers mois du traitement de la TB MDR chez ces patients et déceler d'éventuels troubles du métabolisme des acides nucléiques et de la fonction rénale.

L'âge moyen était de $30,66 \pm 9,32$ ans avec des extrêmes de 14 à 64 ans, et deux tiers de la population était de sexe masculin.

A l'inclusion, un seul patient avait présenté une valeur élevée de la créatininémie, il appartenait à la tranche d'âge 30-39 ans.

Pour l'uricémie dix huit patients présentaient une valeur élevée, huit de ces malades appartenaient à la tranche d'âge 20-29 ans, cinq à la tranche 30-39 ans et les cinq autres à la tranche d'âge 40+ans.

La moyenne des valeurs de la créatininémie a été de 9,97 mg/L. on constate une légère diminution de M0 à M1 puis une augmentation progressive à partir de M2 jusqu'à M12 et enfin une légère diminution à M18.

La différence entre les moyennes n'était pas significative avec ($p>0,05$)

Pour l'uricémie, La valeur moyenne a été de 76,59 mg/L. On note une augmentation au cours du premiers mois puis une légère diminution à M2 et qui continue de diminuer progressivement jusqu'à M18.

Une différence significative est observé entre M0 et M1 avec ($p=0,006$) confirment ainsi un lien entre le traitement et l'hyperuricémie.

Sur les 45 cas de notre étude, deux patients ont présenté un taux élevé de la créatininémie à la fin du traitement, ces deux derniers avaient des taux normaux à l'inclusion.

Pour les variations de l'uricémie, on a enregistré dix huit cas d'hyperuricémie à la fin de l'étude, dont onze avaient une uricémie normale avant le début du traitement.

On n'a pas trouvé de lien statistiquement significatif entre l'évolution de la créatininémie et l'uricémie au cours du traitement et le sexe ($p>0,05$).

Cette étude doit être approfondie avec un échantillon beaucoup plus représentatif et un suivi jusqu'à la durée totale du traitement. Les résultats obtenus devraient être corrélés avec les données de la clinique et à d'autres élément tels que le tabagisme, la consommation d'alcool et la co-infection au VIH. Ce qui nous permettrait d'avoir une meilleure compréhension de l'issue de ce traitement de seconde ligne de la TB-MR sur la fonction rénal et l'hyperuricémie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abdoulaye D, Ramatoulaye S, et al

Plan stratégique de lutte contre la tuberculose au Sénégal.
Période 2013-2017, P 7-11

2. Abdoulaye D, Ramatoulaye S, et al

Programme national de lutte contre la tuberculose.
Rapport annuel 2013. Sénégal, P 4-7.

3. Adimi. N et al

Les effets indésirables des antituberculeux
497/21e Congrès de pneumologie de langue française, Marseille, 27-29 janvier 2017

4. Ahuia B, Horoa K et al.

Evaluation du traitement de la tuberculose multirésistante en côte d'Ivoire de 2008 à 2010.
RevPneum clin. 2013; 69(6): 315-9

5. Aouama. K et al

Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir
Médecine et maladies infectieuses 37 (2007) 253–261

6. Aissa O

Prévalence et stratégie de prise en charge de la tuberculose à bacilles multirésistantes (MDR TB) dans l'ouest algérien.
Pneumo-phisiologie 2013.

7. Antoun F, Verizis N.

Gestion des tuberculoses multirésistantes.
Rev Mal Resp 2011; 28 : 956-7

8. Baina S.

Prise en charge de la tuberculose multirésistante au maroc : expérience de l'hôpital Moulay youssef
Maroc 2014 ; P120

9. BILLY C., PERRONNE C.

Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte.
EMC (Encyclopédie Médico-chirurgicale), Maladies infectieuses, 8-038-C-30, 2004, 13p.

- 10. CAMBAU E., TRUFFOT – PERNOT C., AUBRY A., et al.**
Mycobactéries atypiques. Biologie Clinique, 90 – 05 – 215, 2006, 15p.
- 11. Caminero JA, Van Deun A, et al.**
Guidelines for Clinical and operational Management of drug-resistant tuberculosis.
International union against tuberculosis and lung disease; 2013. P 27-159
- 12. Chevalier B, Margery J et al.**
Epidémiologie de la résistance de mycobactériumtuberculosis aux antituberculeux à l'hôpital principal de Dakar. Etude rétrospective sur 4 ans (2000-2003).
RevPneum Clin. 2010 ; 66(4) :266-71.
- 13. Conseil Supérieur d'Hygiène Public, France.**
Prévention de la transmission de la tuberculose en établissement de santé. Médecine et maladies infectieuses. 2004 ; 34 (8-9) : 404-410.
- 14. COULAN J.P., PIETTE E.**
Tuberculose. Médecine buccale, 28 – 365 – B – 10, 2008, 6p.
- 15. GARNIER T., EIGLEMEIER K., CANUS J.C.**
The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003; 100: 7877-7882.
- 16. HUSSEIN M.M., MOUJ JM., ROUJOULEH H.**
Tuberculosis and renal disease.
Semin Dial. 2003; 16: 37-44.
- 17. Falzon D, Jaramillo E. et al**
The programmatic management of drug-resistant tuberculosis.
2011 update. *EurRespir J*2011; 38: 516-28
- 18. Faustini A, Hall A et al.**
Risk factor for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systemic review.
*Thorax.*2006; 61: 158-63.
- 19. FONTAYNE I.**
La tuberculose. Soins Aides-soignantes. 2008 ; 5(21) : 8-9.
- 20. Francois Denis**
Bactériologie médicale. Technique usuelle. 2^{ème} édition 2006.
Chapitre 34. Page 475-478

21.Haut conseil de santé public

Tuberculose multirésistante et place des tests de biologie moléculaire.
Rapport décembre 2014page 16

22.Helbling P, Altpeter E, et al

Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in Switzerland.
Swiss Med Wkly. 2014;144:1-7.

23. HERRMANN J.L., TAILLEUX L., NIGOU J., et al.

Rôle des cellules dendritiques humaines dans la tuberculose : protecteur ou non protecteur ?
Revue des maladies respiratoires. 2006 ; 23 (3) : 628 – 632.

24. KAUFMANN S.H.

Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages.
Annals of the Rheumatic Diseases. 2002 ; 61 (ii) : 54-58.

25.Lefevre. B et al

Tolérance des traitements antituberculeux chez 247 patients
Médecine et maladies infectieuses 44 (2014) 13-14

26. LIOTE H.

Tuberculose, agents anti TNF et autres immunosuppresseurs : évolution des stratégies de prévention.
Revue des maladies respiratoires. 2008; 25(10): 1237 – 1249.

27. MHAMDI S., MEHIRI N., ZOUAOUI A., et all.

Diagnostic et prise en charge de la tuberculose chez les hémodialysés.
Revue des maladies respiratoires. 2009 ; HS1(26) : 137.

28.MALIK G.H, AI – HARBI A.S., AI – AL KHAWAJAH H., et al.

Eleven years of experience with dialysis associated tuberculosis.
ClinicalNephrology. 2002; 58: 62-356.

29.Ministère de la santé et de l'action social/ direction général de la santé

Direction de lutte contre la maladie. Programme national de lutte contre la tuberculose.
Rapport annuel 2012 ; Sénégal.

30.Ministère de la santé et de l'action social/ direction général de la santé

Direction de lutte contre la maladie. Programme national de lutte contre la tuberculose.
Rapport annuel 2015 ; Sénégal.

- 31. NAVA-ANGUILERA E., ANDERSSON N., HARRIS E., and al.**
Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis.
International Journal Tuberculosis and Lung Diseases.2009 ; 13 : 17-26.
- 32. Nicolet G, Rochat T, Zellweger JP. :**
Traitement de la tuberculose, Forum Med Suisse
2003; (22); 506-515.
- 33. Organisation Mondiale de la Santé:**
Global Tuberculosis Report 2012
(WHO/HTM/TB/2012.6), Geneva, 2012.
- 34. Organisation mondial de la santé**
Aide-mémoire. Mars 2017
- 35. Organisation mondial de la santé.**
Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2016.
- 36. Organisation mondiale de la santé.**
Treatment of tuberculosis guidelines, fourth edition 2015.
- 37. PRENDKI V., GERMAUD P., BERMER P., et al.**
Les infections à mycobactéries non tuberculeuses.
La revue de médecine interne. 2008 ; 29 (5) : 370 – 379.
- 38. Perriot. J ,Chambonnetb E, Eschalier. A**
Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge
SÉRIE « TUBERCULOSE ET MYCOBACTÉRIES » sience direct 2011
- 39. PEYRON P., VAUBOURGEIX Y., LEVILLAIN F., and al.**
Foamy macrophages from tuberculous patients' granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for *Mycobacterium tuberculosis* persistence.
PLoS Pathogens. 2008, e1000204.
- 40. Rabah A, Belhabib D, et al.**
Les facteurs de risque de la tuberculose multiresistante.
Rev mal Respir. 2004 ;21(1): 101
- 41. Rezgui. A et al**
Les effets secondaires du traitement antituberculeux : à propos de 32 cas
La Revue de médecine interne 30S (2009) S385–S479

42.Ruddy M, Balabanova Y, 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.

43.Samba. A.

Evaluation de l'uricémie et de la créatininémie au cours des six premiers mois de traitement chez des patients atteints de tuberculose multirésistante.
MEMM N°191, 2014

44. Sanofi-aventis Canada Inc.

Monographie Rifater, Version s-a 4.0 datée du 11 mars 2009

45.Smaoui S, Fourati S et al.

Tuberculose multirésistante:épidémiologie et facteur de risqué
RevPneumol Clin (2015) ; 71(4) :233-41.

46.Shin. S et al

Effets indésirables chez les patients traités pour TB-MDR à Tomsk, Russie
Int J Tuberc Lung Dis 2007 ; 11(12):1314–1320

47.SMITH I.

Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence.
Clinical Microbiology Reviews. 2003; (16): 463-496.

48.Thiam S, Massi E et al

La lutte contre la tuberculose au Sénégal : situation actuelle de la prise en charge et recommandation pour son amélioration.

Médecine Tropicale. 2005 ;65 :43-48

49.Tritar F et al

Prise en charge de la tuberculose multiresistante.
RevPneum Clin 2015. 71(2-3) :130-9

50.Valdigié. P

Biochimie clinique 2éme édition (2000) P 287-290

51.Valdigié. P

Biochimie clinique 2éme édition (2000) P 307

52.Yansens.G

Répertoire d'analyse de biologie médicale P 57
Troisième édition, septembre 2006

53.Yansens.G

Répertoire d'analyse de biologie médicale P 60
Troisième édition, septembre 2006

54.Vrain A, Martin C.:

Séquençage du gène pncA : Installation au laboratoire de Bactériologie-Virologie-hygiène du CHU de Limoges : Application à 4 isolats résistants au pyrazinamide. Thèse pharm. 2010 Université de Limoges, France.

55.Veziris N. et al:

Résistance aux antituberculeux.
Archives de Pédiatrie, 2005, 12 (2), 102-109.

56.World health organization.

Natural ventilation for infection control in health-care settings.
WHO guidline 2009. Geneva, 2009.