



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 081

Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech–Safi : Étude rétrospective de 2012 à 2022

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/03/2023

PAR

Mlle. **Karima KARNAMI**

Née le 26 Juin 1997 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS–CLES :

Tuberculose multirésistante – Prise en charge – Les antituberculeux – Evolution

JURY

M.	A. BENJELLOUN HARZIMI Professeur de Pneumo–ptisiologie	PRESIDENT
Mme.	S. AIT BATAHAR Professeur de Pneumo–ptisiologie	RAPPORTEUR
M.	H. JALAL Professeur de Radiologie	} JUGES
M.	H. JANAHA Professeur de Pneumo–ptisiologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

(سورة البقرة)

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus. Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.

La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo-faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique

AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMAL Said	Dermatologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMINE Mohamed	Épidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo- faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo-faciale
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENELKHAJAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino Laryngologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation

BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino- Laryngologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo-faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderrafour	Gynécologie- obstétrique

EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo- faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie- embryologie cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto- rhino- laryngologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	NASSIM SABAHA Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique

BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
CHRAA Mohamed	Physiologie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio– vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie
Hammoune Nabil	Radiologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– vasculaire
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédo–Psychiatrie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	EL–QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FASSI Fihri Mohamed Jawad	Chirurgie générale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro–entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie

ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	JALLAL Hamid	Cardiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chir maxillo faciale	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZI Mounia	Néphrologie	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie-virologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENYASS Youssef	Traumatologie-orthopédie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	RAGGABI Amine	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETTATI Mariam	Néphrologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie

EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino- laryngologie	SBAI Asma	Informatique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et decatastrophe
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SLIOUI Badr	Radiologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZOUITA Btissam	Radiologie

LISTE ARRÊTÉE LE 26/09/2022



DEDICACES



Je dois avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec grand amour, respect et gratitude que je dédie ce modeste travail comme preuve de respect et de reconnaissance :



*A
Dieu, Tout puissant, le très miséricordieux, Qui m'a guidé dans le
bon chemin, Louanges et remerciements*

Je dédie cette thèse à.....



A Allah tout puissant

*qui m'a permis de voir ce jour tant attendu qui m'a guidé et inspiré. Je
vous dois ce que je suis devenue*

Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

A ma très chère mère Mme Najat EL OUAHMANI

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille.

Ta noblesse et ta bonté sont sans limites.

Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que tu t'es imposées afin d'assurer mon bien être, et que Dieu tout puissant, préserve ton sourire et t'assure une bonne santé et une longue vie afin que je puisse te combler à mon amour.

A mon très cher père Mr Abdelmajid KARNAMI

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, l'ami et le conseiller. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué. Puisse ton existence pleine de sagesse, d'amour me servir d'exemple dans ma vie et dans l'exercice de ma profession. Que dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

A ma chère petite sœur Soukaina

Merci pour la joie que tu me procures ma chère sœurette, merci infiniment pour ton soutien, ton aide et ta générosité qui ont été pour moi une source de courage et de confiance. Tu m'as toujours soutenu tout au long de mon parcours. Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Pussions-nous rester unies et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. Puisse DIEU, le tout puissant, te protéger du mal, te combler de santé et de bonheur. je t'aime ma princesse.

A ma grande mère Lhajja Khadija

Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans les deux vies.

A ma chère amie Hajar LAMHAMDI

Merci pour tout moment passé ensemble. Tu étais toujours là pour me soutenir, m'aider, m'écouter et surtout illuminer ma voie et mes décisions. Tu as tant fait pour moi, que dieu te protège et te procure joie et bonheur. J'espère que notre amitié reste à jamais. Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi, que ce travail soit un témoignage de gratitude et de respect. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A ma chère amie Salma KHAFACHI

Aucune dédicace ne saura exprimer l'amour que je te porte. Je ne pourrais rêver avoir meilleure amie. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons vécu ensemble, je vous dédie ce travail en vous souhaitant une vie pleine de bonheur et de prospérité.

*Puisse notre amitié demeurer toujours intacte.
Que tous tes rêves soient réalisés et que rien ne te manque.
N'oublie jamais combien je t'aime.*

A mes très chères amies Intissar MAAZIZ, Chaïma TÉCHA,
Wissal HARSSALI

A toutes les heures qu'on a passé ensemble, à nos moments de fous rires, nos petits secrets et clins d'œil, En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs qu'on a accumulés, je vous dédie ce travail et Je souhaite que nous puissions rester unies dans la tendresse et la fidélité et j'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et réussite.

A toute ma famille, oncles tantes et leurs conjoint(e),
cousins et cousines maternels et paternels

J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille si aimante et si généreuse. Je vous remercie toutes et tous pour votre support, tolérance et patience. J'ai toujours senti votre présence à mes côtés, je vous en suis reconnaissante. Recevez ce travail en signe de mon grand amour et affection.

A la mémoire de mes grands-pères et ma chère grande mère
paternelle, et mon cher oncle Abdelatif

J'aurais tant aimé que vous soyez présents. Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde

A mes chers amis(es), les consœurs et confrères

Hanaa KASSAR, Hind TAHIN, Meryem KRAIM, Mouna KICH, Hasna BIGHOUAB, Nissrine IZENZAR, Khaoula ELHOUNI, Sara JANDER, Fatima Zahra JALLOUL, Hajar JAWHAR, Raouia DAAOUFI, Meryem Khafachi, Anas Chafri, Oussama ALOUAN, Marouane KHAFIF, Khalil KARIM, Ayoub YASSINE,

Je n'oublierai jamais les bons moments qu'on a passés ensemble. Avec vous, j'ai vécu des moments de bonheur et des fous rires qui me faisaient oublier le stress et les difficultés de notre parcours. Je vous souhaite plein de bonheur et de succès.

*A Monsieur Dr KISSI Mohamed Chef du Service du Réseau
des Etablissements de Santé SRES de Marrakech*

*Je vous remercie infiniment pour l'aide précieux que vous
m'avez accordé Veuillez trouver ici, Monsieur, l'expression de
notre profond respect.*

*A Dr MRICHA Pneumologue du CDTMR de Marrakech, les
Pneumologues du CDTMR de Chichaoua et de Youssoufia, et
Dr Walid du CDTMR de Safi.*

*Merci pour votre investissement dans notre étude, votre
disponibilité votre accessibilité, votre pertinence et votre
gentillesse.*

À tous ceux que j'ai omis de citer.



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
PROFESSEUR BENJELLOUN HARZIMI AMINE

*Professeur de l'enseignement supérieur et Chef du service de
Pneumologie Hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

*Nous sommes très honoré de vous avoir comme président du
jury de notre thèse.*

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos
qualités humaines vous valent l'admiration et le respect De
tous.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de
droiture dans l'exercice de la profession.*

*Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail
l'expression de notre haute considération, de notre sincère
reconnaissance et de notre profond respect.*

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
PROFESSEUR AIT BATAHAR SALMA

*Professeur de Pneumologie au CHU Mohammed VI de
Marrakech*

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de me
confier ce travail. Merci chère professeur pour votre
disponibilité et tolérance, votre orientation et vos conseils
précieux. Vous étiez toujours un modèle pour moi en raison de
votre modestie et dévouement envers vos étudiants, ainsi que
pour vos encouragements inlassables, vos conseils judicieux, et
vos remarques hors-paires.*

*Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines m'ont
profondément ému resteront pour moi un exemple à suivre.
Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et
de mon grand respect.*

A NOTRE MAÎTRE ET MEMBRE DE JURY DE THÈSE
PROFESSEUR JALAL HICHAM

*Chef de service de Radiologie Hôpital mère-enfant au CHU
Mohammed VI de Marrakech*

*Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous m'avez fait en
acceptant de siéger parmi mon jury de thèse.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre
bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous m'avez
accueillie. Veuillez trouver ici, Professeur, le témoignage de ma
grande estime et de ma sincère reconnaissance.*

A NOTRE MAÎTRE ET MEMBRE DE JURY DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR JANAH HICHAM

*Professeur agrégé au service de Pneumologie
Hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre
présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse.*

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous
exprimer notre profonde reconnaissance.*

*Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de
notre estime et notre profond respect.*



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

ADP	: Adénopathie
ALNS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AM	: Amikacine
ARV	: Anti rétroviraux
BDQ	: Bédaquiline
BK	: Bacille de Koch
CDTMR	: Centres de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires
CFZ	: Clofazimine
CLN	: Cilastatine
CM	: Capréomycine
CRP	: Protéine C réactive
CS	: Cyclosérine
DDB	: Dilatation des bronches
DLM	: Délamanide
E	: Ethambutol
ETO	: Ethionamide
FLQ	: Fluoroquinolone
HIV	: Virus de l'immunodéficience humaine
HTA	: Hypertension artérielle
INH OU H	: Isoniazide
IPM	: Imipenème
ISL	: Injectables de seconde ligne
KM	: Kanamycine
LFX	: Lévofloxacine
LPA	: Line-probe assay

LZD	: Linézolide
MDR-TB	: Multi-Drug résistant tuberculosis
MXF	: Moxifloxacin
MPN	: Méropénem
MSPS	: Ministère de la Santé et de la Protection Sociale
MT OU MTB	: Mycobacterium Tuberculosis
NFS	: Numération formule sanguine
OFX	: Ofloxacin
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PAS	: Acide Para-Amino Salicylique
PNLAT	: Programme national de lutte antituberculeuse
PTO	: Prothionamide
PVVIH	: Personnes vivant avec le Virus de l'immunodéficience humaine
S	: Streptomycine
TB-MR	: Tuberculose multirésistante
TB-R	: Tuberculose résistante à la rifampicine
TB-UR OU XDR	: Tuberculose ultra-résistante
TDM	: Tomodensitométrie
TDO	: Traitement directement observé
TDS	: Test de sensibilité
TEP	: Tuberculose extra pulmonaire
TOD	: Traitement sous observation directe
TP	: Tuberculose pulmonaire
TPM	: Tuberculose pulmonaire à microscopie positive
TRD	: Terizidone
VS	: Vitesse de sédimentation
WHO	: World Health Organization
Z	: Pyrazinamide



*LISTES DES TABLEAUX
ET DES FIGURES*



Liste des tableaux

- Tableau I :** Répartition des cas de tuberculose multirésistante selon la forme
- Tableau II :** Répartition des patients selon le type de la profession
- Tableau III :** les antécédents des patients de tuberculeuse.
- Tableau IV :** Les antécédents médicaux, chirurgicaux et toxiques des patients.
- Tableau V :** Les signes cliniques présentés par les patients.
- Tableau VI :** Répartition selon la localisation des lésions pulmonaires.
- Tableau VII :** Répartition selon les types des régimes thérapeutiques reçus.
- Tableau VIII :** Influence des paramètres des patients de la tuberculose multirésistante sur les résultats thérapeutiques.
- Tableau IX :** Evolution de la confirmation de la résistance par test GeneXpert/MTB-Rif des cas de TBPCB entre 2010 et 2019 au Maroc.
- Tableau X :** Classification des médicaments de 2ème ligne (version juin 2020).
- Tableau XI :** Posologie chez l'adulte et l'enfant.
- Tableau XII :** Tableau comparatif des différentes séries selon la moyenne d'âge.
- Tableau XIII :** Tableau comparatif des différentes séries selon le sexe ratio.
- Tableau XIV :** Tableau comparatif des différentes séries selon l'état matrimonial.
- Tableau XV :** Tableau comparatif des différentes séries selon l'état d'instruction.
- Tableau XVI :** Tableau comparatif des différentes séries selon l'origine géographique.
- Tableau XVII :** Tableau comparatif des différentes séries selon la profession.
- Tableau XVIII :** Tableau comparatif des différentes séries selon la sérologie VIH.
- Tableau XIX :** Tableau comparatif des différentes séries selon les antécédents toxiques.
- Tableau XX :** Tableau comparatif des différentes séries selon les lésions radiologiques.
- Tableau XXI :** Bilan initial et de suivi des patients

Tableau XXII : Tableau comparatif des différentes séries selon les résultats du traitement.

Tableau XXIII : Prise en charge des effets secondaires des antituberculeux de la tuberculose multirésistante.

Tableau XXIV : Ajustement des posologies chez le tuberculeux avec insuffisance rénale.

Liste des figures

- Figure 1 :** Répartition des cas de la tuberculose selon les années.
- Figure 2 :** Répartition selon la forme de la tuberculose.
- Figure 3 :** Répartition selon la province/préfecture.
- Figure 4 :** Répartition des patients selon l'âge.
- Figure 5 :** Répartition des patients selon le sexe.
- Figure 6 :** Répartition des patients selon l'état matrimonial.
- Figure 7 :** Répartition des patients selon le niveau d'instruction.
- Figure 8 :** Répartition des patients selon l'origine géographique.
- Figure 9 :** Répartition des patients selon la profession.
- Figure 10 :** Répartition des patients selon le niveau socio-économique.
- Figure 11 :** Répartition des patients selon le profil vaccinal BCG.
- Figure 12 :** Répartition des patients selon le contage tuberculeux.
- Figure 13 :** Profil sérologique HIV des patients
- Figure 14 :** Répartition des patients selon les signes généraux.
- Figure 15 :** Répartition des patients selon les signes fonctionnels.
- Figure 16 :** Répartition selon les types des lésions radiologiques.
- Figure 17 :** Radiographie thoracique face montrant une opacité hilare droite surmontée par une lésion excavée et des infiltrats hilo-axillaires bilatéraux.
- Figure 18 :** Radiographie thoracique face montrant des infiltrats latéro-trachéaux droits avec une bulle d'emphysème lobaire supérieure droite.
- Figure 19 :** Radiographie thoracique face montrant un poumon droit détruit avec déviation des éléments du médiastin vers la droite.
- Figure 20 :** Radiographie thoracique face montrant destruction du poumon gauche avec attraction de la trachée vers la gauche.

- Figure 21 :** Une radiographie thoracique face objectivant Opacité alvéolo–interstitielle hilo–axillaire droite.
- Figure 22 :** Une radiographie thoracique face objectivant une lésion excavée hilare gauche et para–cardiaque gauche.
- Figure 23 :** Radiographie thoracique face montrant un aspect de bronchopneumonie du lobe supérieure droit.
- Figure 24 :** Répartition selon la nature du prélèvement bactériologique
- Figure 25 :** Répartition selon les résultats de test de sensibilité de 1^{er} ligne.
- Figure 26 :** Répartition selon les résultats de test de sensibilité de 2 ème ligne.
- Figure 27 :** Répartition selon la durée du traitement.
- Figure 28 :** Répartition des patients selon l’observance du traitement.
- Figure 29 :** Répartition selon les effets secondaires du traitement.
- Figure 30 :** Répartition selon les résultats du traitement.
- Figure 31 :** Résultat de l’étude analytique de la profession par rapport aux résultats thérapeutiques.
- Figure 32 :** Résultat de l’étude analytique du traitement antérieur par rapport aux résultats thérapeutiques.
- Figure 33 :** Résultat de l’étude analytique du statut HIV par rapport aux résultats thérapeutiques.
- Figure 34 :** Évolution du nombre de cas TB RR/MR notifiés et mis sous traitement au Maroc entre 2006 et 2019.
- Figure 35 :** Profil de la résistance aux antituberculeux au Maroc en 2019.
- Figure 36 :** des bacilles de M.Tuberculosis repérés par méthode de Ziehl–Neelsen (droite) et méthode à l’auramine (gauche)



PLAN



INTRODUCTION	- 1 -
MATERIELS ET METHODES	- 3 -
I. Type et Lieu de l'étude :	- 4 -
II. Critères d'inclusion et d'exclusion :	- 4 -
III. Recueil des données :	- 4 -
IV. Les paramètres étudiés :	- 5 -
1. Données socio-démographiques :	- 5 -
2. Données de l'interrogatoire :	- 5 -
3. Données de l'examen clinique :	- 5 -
4. Les données paracliniques :	- 5 -
5. Les données thérapeutiques et évolutives :	- 6 -
V. Analyse statistique :	- 6 -
VI. Aspect éthique :	- 6 -
VII. Les limites de l'étude :	- 6 -
RESULTATS	- 7 -
I. Données épidémiologiques :	- 8 -
1. Incidence annuelle :	- 8 -
2. Répartition selon la forme de la tuberculose :	- 8 -
3. Répartition selon la province/préfecture :	- 9 -
4. Répartition des patients selon l'âge :	- 10 -
5. Répartition des patients selon le sexe :	- 11 -
6. Répartition des patients selon l'état matrimonial :	- 11 -
7. Répartition des patients selon le niveau d'instruction :	- 12 -
8. Répartition des patients selon l'origine géographique :	- 12 -
9. Répartition des patients selon la profession :	- 13 -
10. Répartition des patients selon le niveau socio-économique :	- 14 -
II. Données cliniques :	- 15 -
1. Antécédents :	- 15 -
2. Signes généraux :	- 18 -

3. Signes fonctionnels :	- 19 -
4. Examen physique :	- 19 -
III. Données paracliniques :	- 20 -
1. Imagerie thoracique :	- 20 -
2. Biologie :	- 25 -
3. Bactériologie :	- 26 -
IV. Prise en charge :	- 30 -
1. Schémas thérapeutique :	- 30 -
2. Durée du traitement :	- 31 -
3. Observance du traitement :	- 31 -
4. Effets secondaires du traitement :	- 32 -
5. Résultats du traitement :	- 34 -
V. Étude analytique :	- 35 -
1. Profession :	- 37 -
2. Status HIV :	- 38 -
3. Le traitement antérieur :	- 39 -
DISCUSSION.....	- 40 -
I. Généralités:.....	- 41 -
1. Définitions :	- 41 -
2. Situation épidémiologique de la tuberculose multirésistante :	- 43 -
3. La résistance aux antituberculeux :	- 47 -
4. Médicaments utilisés pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante [9] : .	- 50 -
5. Durée du traitement:	- 60 -
II. Profil épidémiologique et clinique :	- 61 -
1. Age :... ..	- 61 -
2. Sexe :	- 62 -
3. État matrimonial :	- 64 -
4. Niveau d'instruction :	- 65 -
5. Origine géographique :	- 66 -

6. Profession :.....	- 67 -
7. Niveau socio-économique:	- 68 -
8. Les antécédents :.....	- 68 -
9. Signes généraux et fonctionnels :.....	- 73 -
III. Profil paraclinique :	- 74 -
1. Imagerie thoracique :.....	- 74 -
2. Microbiologie :.....	- 76 -
IV. Prise en charge thérapeutique :	- 81 -
V. Suivi et évolution :.....	- 84 -
1. Suivi des patients de la tuberculose pharmacorésistante :.....	- 84 -
2. Évolution des patients de la tuberculose pharmacorésistante :.....	- 90 -
VI. Les effets secondaires des antituberculeux :	- 93 -
1. Identification des effets indésirables :	- 93 -
2. Prise en charges des effets secondaires :.....	- 96 -
VII. Situations particulières :.....	- 104 -
1. Traitement de la tuberculose multirésistante chez l'enfant :.....	- 104 -
2. Tuberculose multirésistante et grossesse :.....	- 105 -
3. Tuberculose multirésistante et VIH :.....	- 106 -
4. Tuberculose multirésistante et Diabète :	- 107 -
5. Tuberculose multirésistante et Insuffisance rénale chronique/ hémodialyse :	- 108 -
6. Tuberculose multirésistante et Insuffisance hépatique :	- 109 -
7. Tuberculose multirésistante et maladies mentales [9] :	- 110 -
CONCLUSION.....	- 111 -
ANNEXES.....	- 111 -
RESUMES.....	- 111 -
BIBLIOGRAPHIE	- 111 -



INTRODUCTION



La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse provoquée dans la plupart des cas par un micro-organisme nommé *Mycobacterium tuberculosis* dite aussi bacille de Koch (BK).

Cette maladie curable et évitable est un problème de santé publique au Maroc et partout dans le monde, avec ses graves conséquences humaines, sociales et économiques sur les pays. Touche tous les âges avec prédominance chez l'adulte dans les années les plus productives de leur vie.

Le diagnostic de la tuberculose est évoqué devant un ensemble des données cliniques et radiologiques, mais la confirmation n'est que bactériologique et/ou histologique.

D'après le ministère de la santé et de la protection sociale un total de 29.327 cas a été notifié et mis sous traitement en 2021, et des progrès importants se traduisant par une baisse de l'incidence de la maladie estimée de 34% et de la mortalité de 68% durant les trente dernières années, avec des taux de succès thérapeutique maintenus à plus de 85% [1].

Malgré l'amélioration des conditions de vie, l'existence d'un traitement efficace et la mise en place depuis plusieurs décennies d'un programme national de lutte antituberculeuse (PNLAT) actif, la tuberculose reste l'une des maladies infectieuses et contagieuses les plus meurtrières, compliquée récemment par l'émergence des bacilles tuberculeux résistants aux antibiotiques.

La tuberculose multirésistante (TB–MR) est une forme particulièrement dangereuse de tuberculose, son traitement est complexe, coûteux et dure plus longtemps que le traitement standard et nécessite des compétences et des ressources considérables.

L'objectif principal de ce travail est de déterminer le profil épidémiologique, radio-clinique et bactériologique des cas de la tuberculose multirésistante pris en charge dans les différents centres de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires (CDTMR) de la région Marrakech–Safi et de décrire les modalités de la prise en charge et les résultats du traitement.



MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Type et Lieu de l'étude :

Notre travail est une étude rétrospective observationnelle et analytique, étalée sur une période de 10 ans et 3 mois allant du Janvier 2012 au Avril 2022.

Réalisée par l'exploitation des dossiers des patients suivis pour tuberculose multirésistante au niveau des centres de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires (CDTMR) de la région Marrakech–Safi.

II. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Nous avons inclus dans cette étude les dossiers des patients suivis aux centres de diagnostic de tuberculose et des maladies respiratoires pour tuberculose multirésistante avec résultats d'antibiogramme ou test de sensibilité (TDS) aux antituberculeux de 1^{er} intention avec résistance au moins à la Rifampicine ou test GeneXpert MTB/RR positif.

Nous avons exclus les dossiers sans résultat du TDS ou test GeneXpert MTB/RR et les dossiers incomplets ne permettant pas une analyse suffisante.

III. Recueil des données :

Pour l'accès aux dossiers des CDTMRs citant le centre de Marrakech ARSET MOUHA par exemple une demande manuscrite a été déposée à la délégation du ministère de la santé de Marrakech adressée à monsieur le délégué.

Après l'accord du Monsieur le délégué cette demande a été envoyée au service des réseaux des établissements de santé (SRES) pour l'avis du chef du SRES.

Après l'avis favorable du chef du SRES la demande a été renvoyée à la délégation et une autorisation d'accès aux archives des dossiers sous forme d'une note a été récupérée du bureau d'ordre de la délégation.

La collecte des informations a été faite par l'étude des dossiers médicaux et le remplissage d'une fiche d'exploitation préétablie. (Annexe 1)

IV. Les paramètres étudiés :

La fiche d'exploitation était basée sur des :

1. Données socio-démographiques :

Age, genre, état matrimonial, situation géographique, niveau socio-économique.

2. Données de l'interrogatoire :

- Les antécédents : médicaux, chirurgicaux et toxico-allergiques.
- Les antécédents de tuberculose : Contage tuberculeux, localisation pulmonaire ou extra pulmonaire, schémas thérapeutiques, date de début et de fin du traitement, observance et évolution du traitement (guérison, échec ou abandon du traitement).
- Signes généraux : fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement, sueurs nocturnes.
- Signes fonctionnels : toux, hémoptysie, expectorations, douleur thoracique, dyspnée.

3. Données de l'examen clinique :

Les différentes constantes vitales, poids (Kg), taille (cm), examen pleuro pulmonaire et l'examen des autres appareils.

4. Les données paracliniques :

Divisées en 3 volets :

- Radiologiques : présentées principalement par la radiographie pulmonaire avec les différents aspects possibles (Syndrome alvéolaire, interstitiel, pleural, caverne, infiltrats, nodule) et leurs localisation droite ou gauche apicale ou basale.
- Biologiques : Sérologie HIV, NFS, CRP, VS, bilan hépatique, ionogramme.
- Bactériologiques : BK à l'examen direct, dosage du gène Xpert, culture, et antibiogramme.

5. Les données thérapeutiques et évolutives :

- Les schémas thérapeutiques prescrits, la durée, la tolérance et l'observance du traitement.
- Évolution de la clinique, la radiologie, BK à l'examen direct et la culture.
- Résultat du traitement : Guérison, perte de vue, échec, décès, ou abandon du traitement.

V. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et analysées avec le logiciel SPSS version 26. Les variables catégoriques ont été exprimées en moyenne \pm déviation standard, et en pourcentages. Une valeur $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Les graphes ont été traités par le logiciel Excel 2019.

VI. Aspect éthique :

Le recueil des données a été effectué en prenant en considération les règles globales d'éthiques relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.

VII. Les limites de l'étude :

Vue le caractère rétrospectif de notre étude, quelques limites ont été rencontrées notamment la difficulté du triage des dossiers de la tuberculose multirésistante dans certains centres et le manque de certaines données dans les dossiers.



RESULTATS



I. Données épidémiologiques :

1. Incidence annuelle :

Pendant une période de 10 ans et 3 mois allant du premier janvier 2012 au premier avril 2022, 75 cas de tuberculose multirésistante ont été recensés dont les années 2017, 2019 et 2020 ont enregistrées le plus grand nombre des cas.

L'incidence annuelle moyenne est de 7,5 cas/an allant de 1 cas à 14 cas/an.

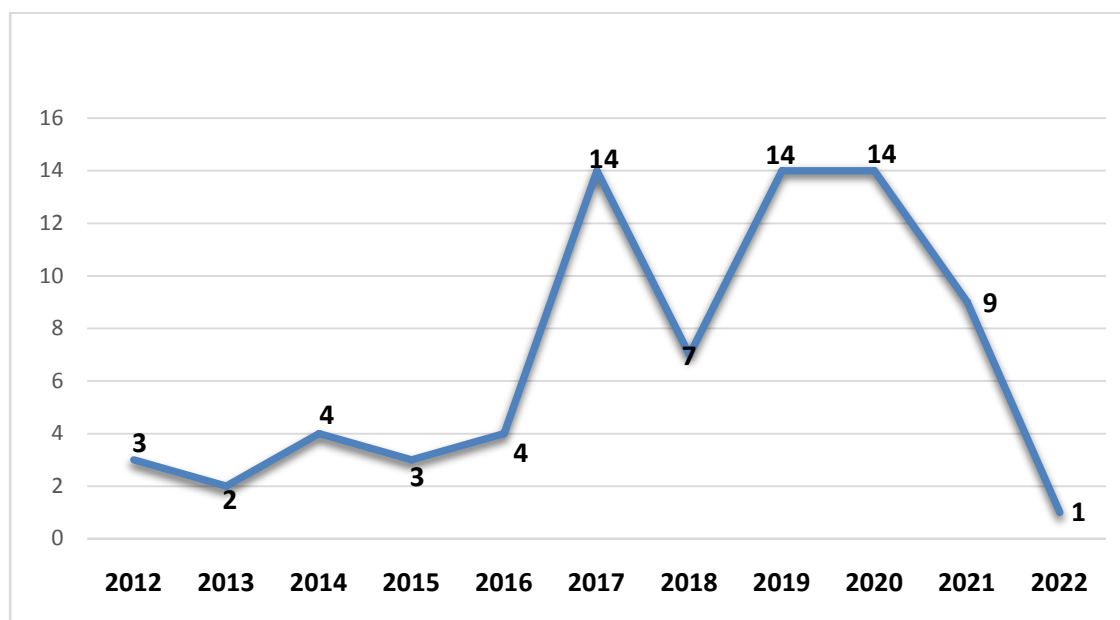


Figure 1 : Répartition des cas de la tuberculose selon les années.

2. Répartition selon la forme de la tuberculose :

Dans notre étude, 75 cas de tuberculose multirésistante ont été recensés, dont 69 cas (92%) de tuberculose pulmonaire (TP), et 6 cas (8%) de tuberculose extra-pulmonaire (TEP).

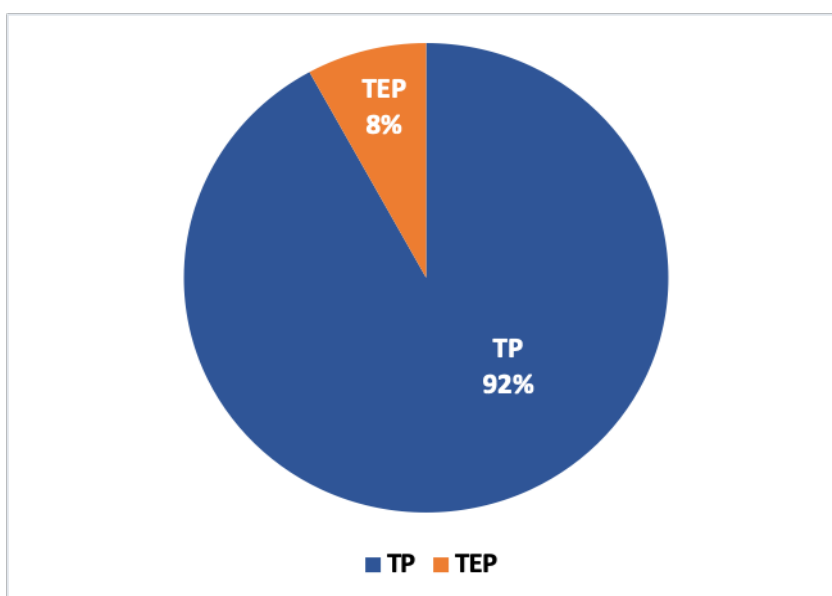


Figure 2 : Répartition selon la forme de la tuberculose.

Parmi ces 6 cas de TEP, 3 cas de tuberculose ganglionnaire ont été enregistrés, un cas de tuberculose pleurale, un cas de tuberculose péritonéale, et un cas de tuberculose ostéoarticulaire.

Tableau I : Répartition des cas de tuberculose multirésistante selon la forme.

Type de tuberculose		Effectif	Pourcentage
TP		69	92%
TEP	Ganglionnaire	3	4%
	Pleurale	1	1,33%
	Péritonéale	1	1,33%
	Ostéoarticulaire	1	1,33%

3. Répartition selon la province/préfecture :

La répartition des patients de notre série dans la région Marrakech-Safi : Marrakech 41 cas (54,67%), Safi 30 cas (40%), Chichaoua 2 cas (2,67%), Youssoufia 2 cas (2,67%).

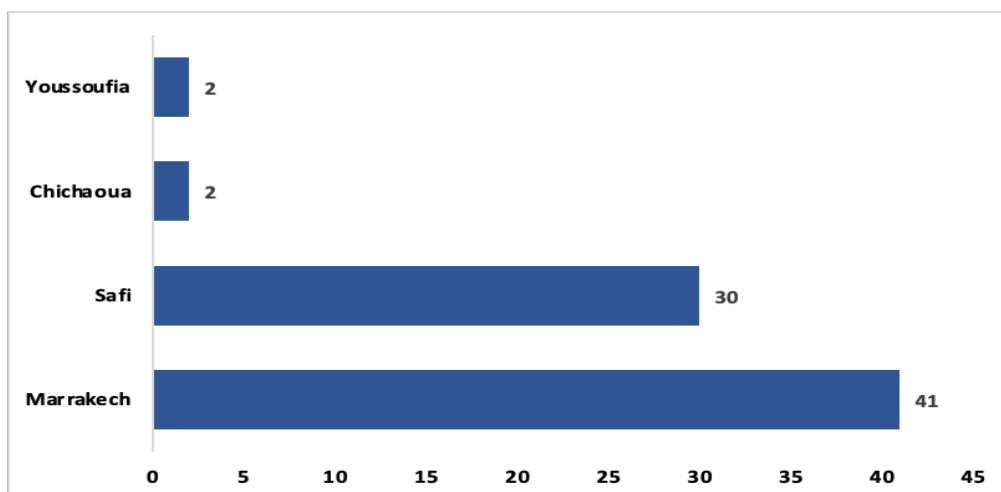


Figure 3 : Répartition selon la province/préfecture.

4. Répartition des patients selon l'âge :

L'âge des patients variait de 14 ans à 76 ans avec une moyenne d'âge de $36 \pm 13,65$ ans. La tranche d'âge comprise entre 20 ans et 40 ans était la plus touchée avec une fréquence de 58,67%.

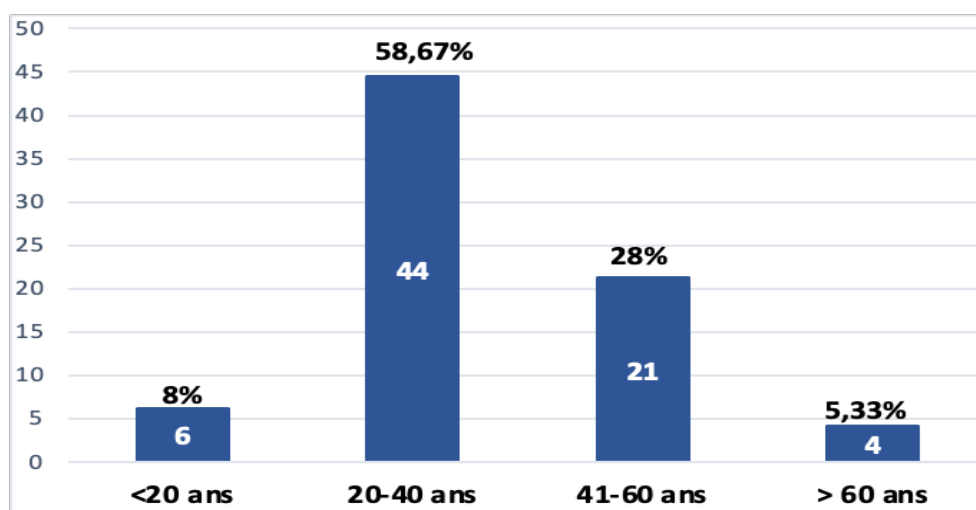


Figure 4 : Répartition des patients selon l'âge.

5. Répartition des patients selon le sexe :

Notre série se composait de 49 hommes, soit 65% et 26 femmes, soit 35%.

Le sexe ratio était de 1,88.

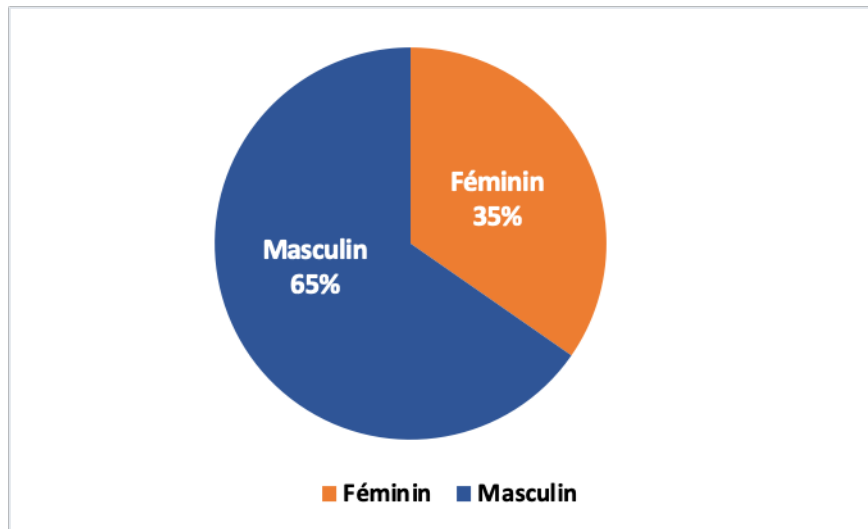


Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe.

6. Répartition des patients selon l'état matrimonial :

Ce paramètre a été précisé chez tous les patients, les mariés représentaient 49,33% (37 cas), les célibataires 46,67% (35 cas), les veufs 2,67% (2 cas) et les divorcés 1,33% (1 cas).

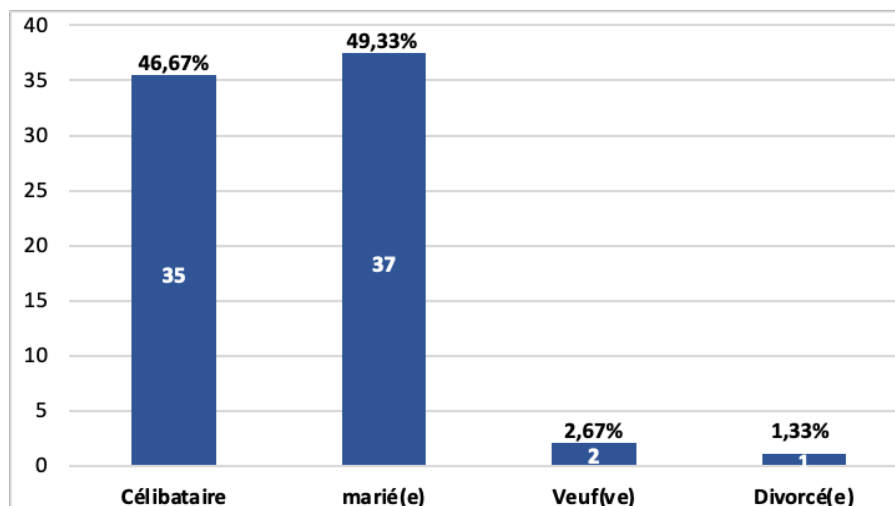


Figure 6 : Répartition des patients selon l'état matrimonial.

7. Répartition des patients selon le niveau d'instruction :

Le niveau d'instruction secondaire représentait 40% des cas, contre 30,67% pour le niveau primaire, 12% pour le niveau universitaire et 17,33% pour les analphabètes.

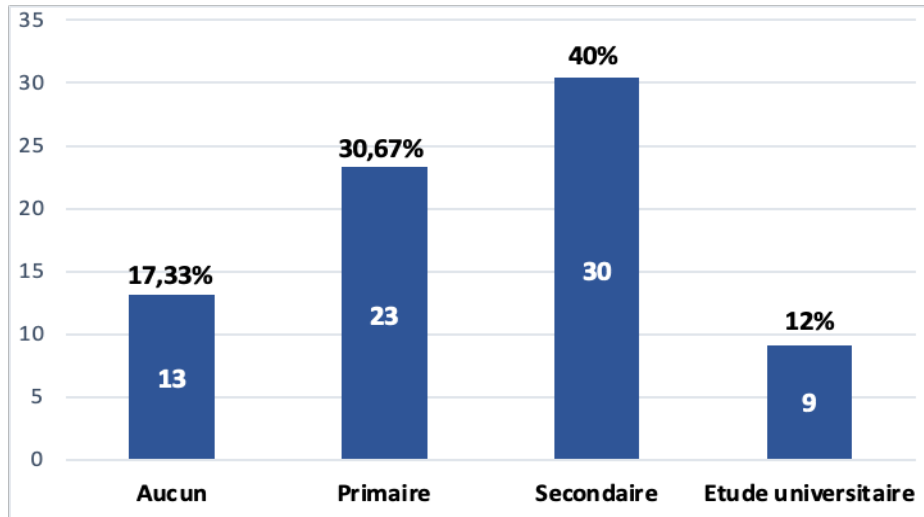


Figure 7 : Répartition des patients selon le niveau d'instruction.

8. Répartition des patients selon l'origine géographique :

La majorité des patients provenait d'un milieu urbain soit 69,33% alors que 30,67% provenait d'un milieu rural.

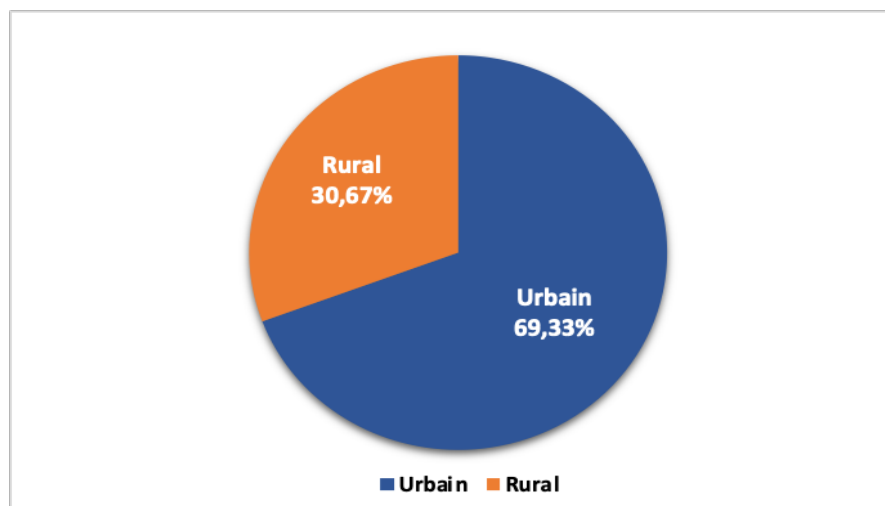


Figure 8 : Répartition des patients selon l'origine géographique.

9. Répartition des patients selon la profession :

Les sujets sans professions représentaient 61,33% de l'ensemble des cas, les autres professions et activités représentaient 38,67%.

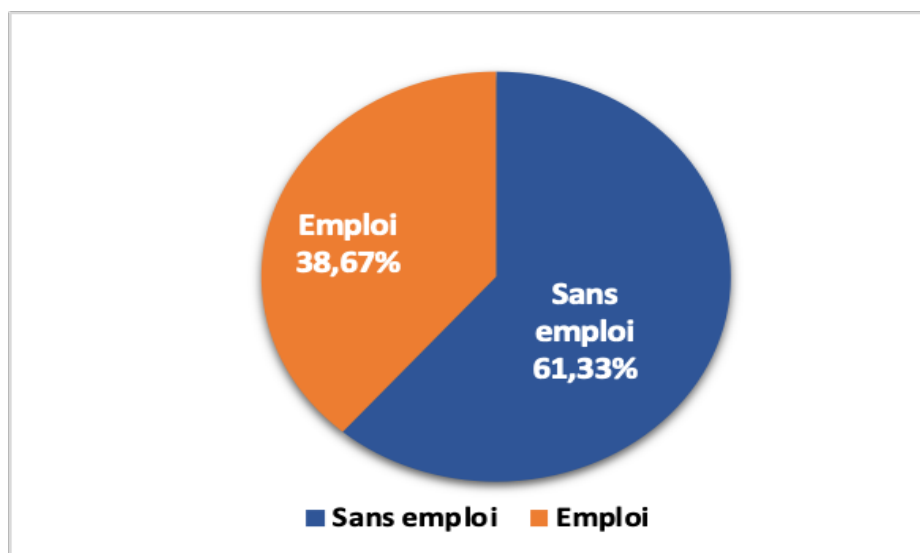


Figure 9 : Répartition des patients selon la profession.

Tableau II : Répartition des patients selon le type de la profession.

Professions	Effectif	Pourcentage
Sans profession	41	54,67%
Fonction publique	3	4%
Fonction libérale	25	33,33%
Élèves/ Étudiants	5	6,66%
Retraite	1	1,33%

10. Répartition des patients selon le niveau socio-économique :

Le niveau de vie était précisé chez 66 malades soit 88% de la population étudiée, la majorité était de bas niveau socio-économique représentait par 49 patients soit 65,33%, alors que 16 patients soit 21,33% étaient de niveau socio-économique moyen.

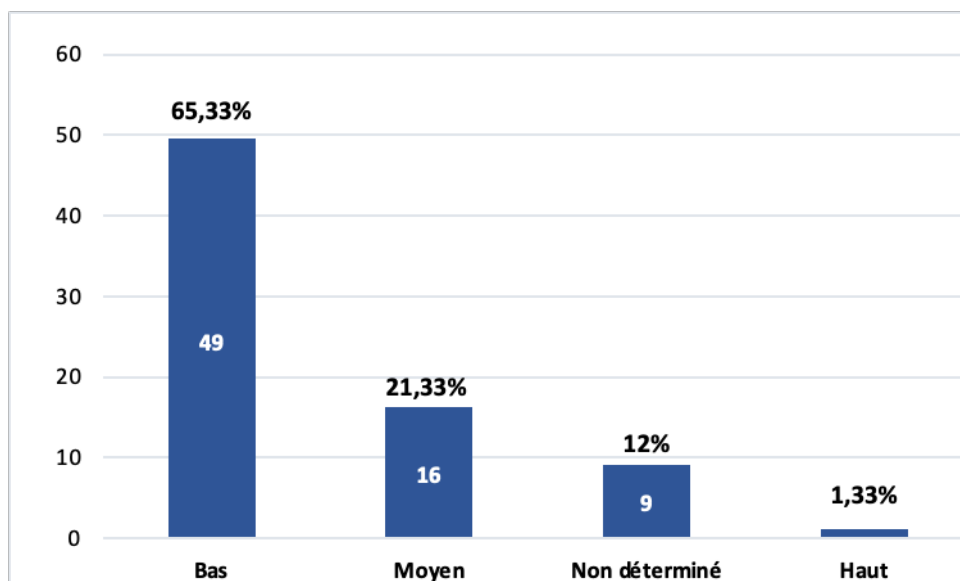


Figure 10 : Répartition des patients selon le niveau socio-économique.

II. Données cliniques :

1. Antécédents :

1.1. Vaccination par le BCG :

Le profil vaccinal par le BCG était précisé chez 65 malades soit 86,67% de la population étudiée, 61 patients soit 81,33% des cas ont été vaccinés par le BCG, 4 patients soit 5,33% des cas n'ont pas été vaccinés, 10 patients soit 13,33% des cas avaient un statut vaccinal inconnu.

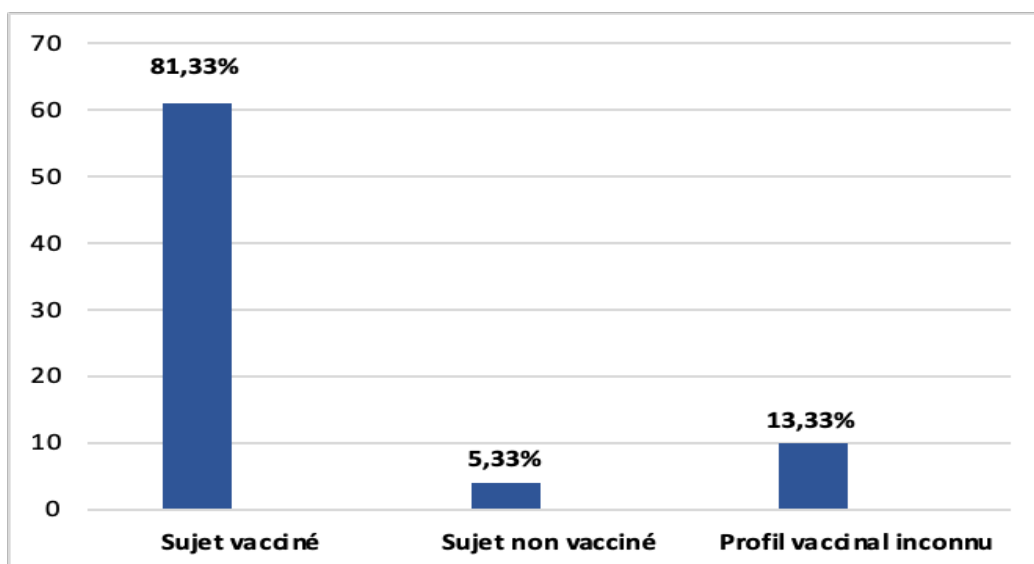


Figure 11 : Répartition des patients selon le profil vaccinal BCG.

1.2. Contage tuberculeux :

La notion d'un contage tuberculeux dans la famille ou l'entourage proche était retrouvée dans 19 cas (25,33%).

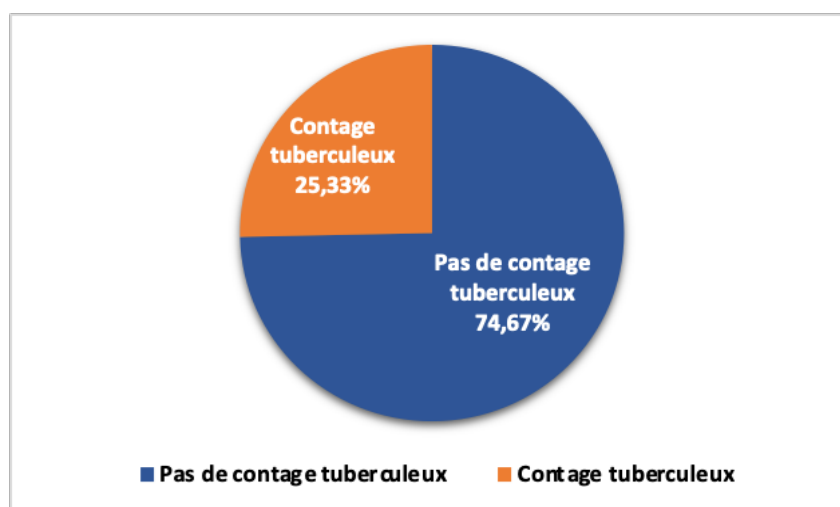


Figure 12 : Répartition des patients selon le contage tuberculeux.

1.3. Antécédent personnel de tuberculose :

Dans notre étude 59 des patients avaient un antécédent personnel de tuberculose soit 78,67% des cas.

Ce tableau III résume les schémas thérapeutiques, l'observance et les résultats du traitement antérieur chez ces patients.

Tableau III : Les antécédents des patients de tuberculose.

Antécédent personnel de tuberculose		Effectif	Pourcentage
Nombre des patients		59	78,67%
Schéma thérapeutique du traitement antérieur	2RHZE/4RH	55	93,22%
	2RHZE/7RH	4	6,78%
Observance du traitement antérieur	Prise régulière	38	64,41%
	Prise irrégulière	21	35,59%
Résultats du traitement antérieur	Guérison	18	30,51%
	Échec	23	38,98%
	Abandon du traitement	9	15,25%
	Rechute	9	15,25%

1.4. Les autres antécédents :

Dans notre série 5 patients étaient suivis pour VIH soit (6,67%).

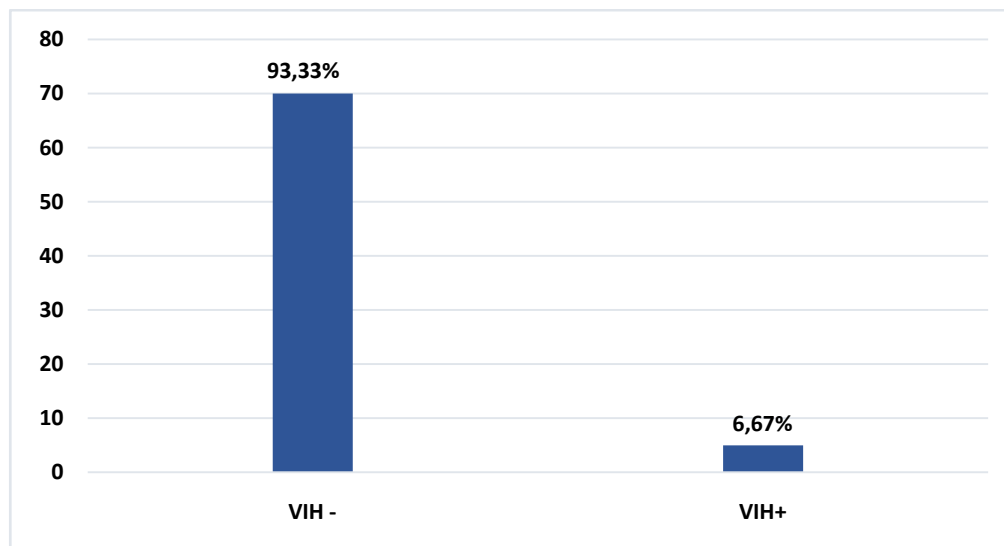


Figure 13 : Profil sérologique HIV des patients

Les antécédents trouvés étaient le diabète chez 12 malades (16%), 4 patients présentaient des pathologies psychiatriques (5,33%) : une psychose chronique, 2 cas de dépression, et un cas de schizophrénie. 2 patients étaient hypertendus (HTA) (2,66%), Les autres antécédents sont représentés sur le tableau IV.

Le tabagisme était retrouvé chez 28 patients (37,33%), par ailleurs l'alcoolisme et le cannabisme étaient retrouvés respectivement chez 6 et 1 patients représentant (8%) et (1,33%). L'association tabac et cannabis était notée chez un patient (1,33%), et l'association tabac et alcool chez 6 patients (8%).

Le tableau IV présente la répartition des antécédents médicaux, chirurgicaux et toxiques des patients de notre étude.

Tableau IV: Les antécédents médicaux, chirurgicaux et toxiques des patients.

Antécédents		Effectif	Pourcentage
Médicaux	Diabète	12	16%
	Pathologie psychiatrique	4	5,33%
	HTA	2	2,67%
	Asthme	1	1,33%
	Rhumatisme	1	1,33%
	Silicose	1	1,33%
Chirurgicaux	Megaoesophage opéré	1	1,33%
Toxiques	Tabac	28	37,33%
	Alcool	6	8%
	Cannabis	1	1,33%

2. Signes généraux :

L'amaigrissement était le principal signe général observé chez 56 patients (74,67%), suivie par la fièvre et l'asthénie chez 36 patients (48%).

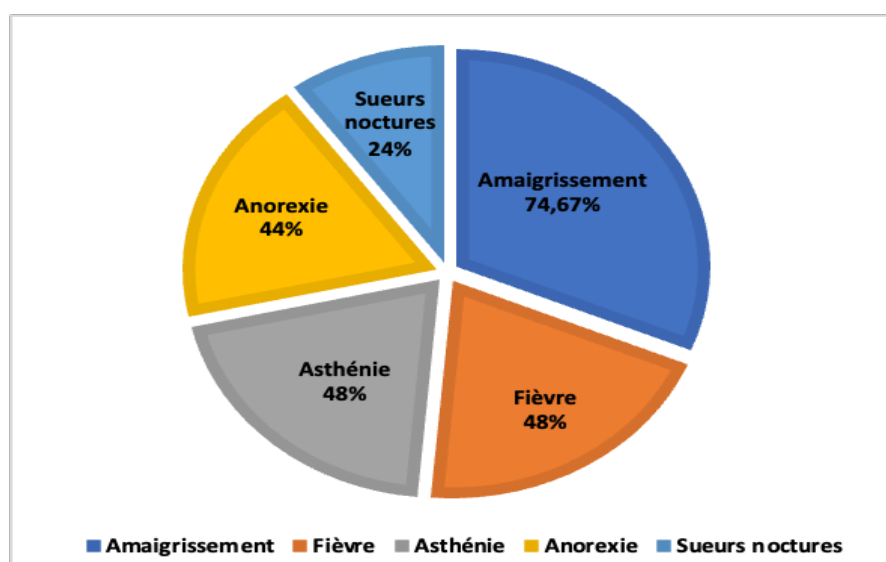


Figure 14 : Répartition des patients selon les signes généraux.

3. Signes fonctionnels :

La toux était le principal signe fonctionnel observé chez 60 patients (80%), productive chez 45 patients (60%).

- La douleur thoracique était présente chez 20 patients soit 26,67%.
- L'hémoptysie était présente chez 14 patients soit 18,67%.
- La dyspnée chez 6 patients soit 8%.

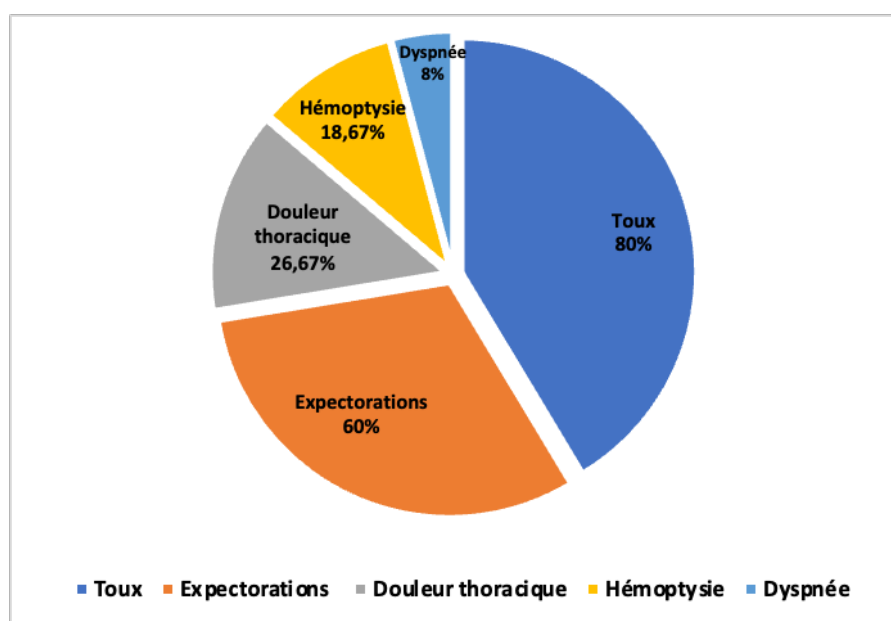


Figure 15 : Répartition des patients selon les signes fonctionnels.

4. Examen physique :

Malgré l'importance des signes généraux et fonctionnels, l'examen pulmonaire était normal chez 65,33% des patients, alors que les signes physiques ont été dominés par des râles surajoutés (18,67%) et le syndrome de condensation pulmonaire (10,67%).

Le tableau V résume les signes physiques chez nos patients.

Tableau V: Les signes cliniques présentés par les patients.

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage
Examen normal	49	65,33%
Râles surajoutés	14	18,67%
Syndrome de condensation pulmonaire	8	10,67%
Syndrome d'épanchement pleural liquidien	4	5,33%

III. Données paracliniques :

1. Imagerie thoracique :

1.1. Radiographie thoracique standard :

a. Lésions radiologiques :

La radiographie thoracique standard a été faite chez tous les patients, elle a révélée :

- Une opacité excavée dans 26 cas (35%).
- Des opacités nodulaires dans 16 cas (21%).
- Des infiltrats dans 47 cas (63%).
- Un épanchement pleural dans 4 cas (5%)
- Une pneumonie caséuse dans 2 cas (3%).

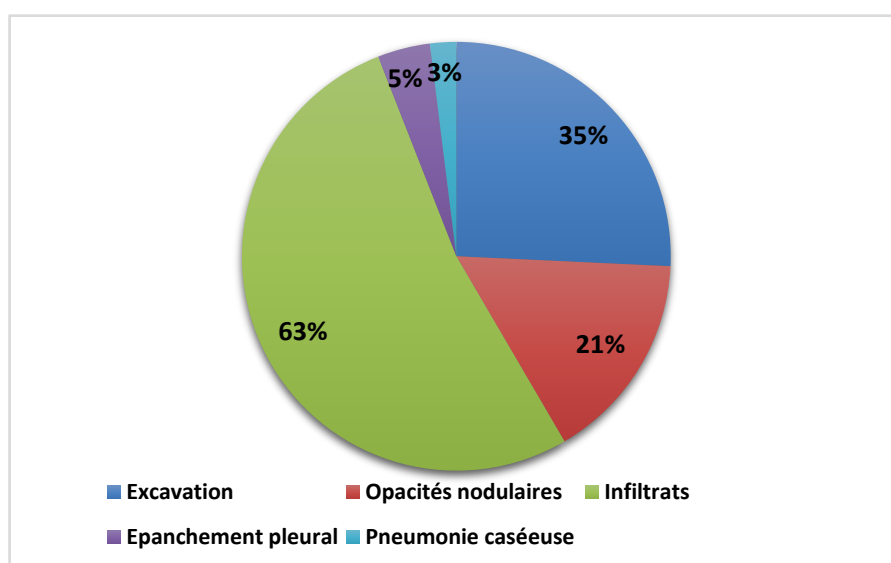


Figure 16 : Répartition selon les types des lésions radiologiques.

b. Localisation des lésions radiologiques :

Les lésions pulmonaires ont été localisées à raison de 38,57% au poumon droit et 30% au poumon gauche. L'atteinte bilatérale a été observée dans 31,43% des cas.

Le tableau VI présente la répartition des lésions pulmonaires selon leur localisation.

Tableau VI : Répartition selon la localisation des lésions pulmonaires.

La localisation des lésions pulmonaires		Pourcentage
Poumon droit	Apicale	32,86%
	Basale	5,71%
Poumon gauche	Apicale	18,57%
	Basale	11,43%
Atteinte bilatérale		31,43%



Figure 17 : Radiographie thoracique face montrant une opacité hilaire droite surmontée par une lésion excavée et des infiltrats hilo-axillaires bilatéraux.



Figure 18 : Radiographie thoracique face montrant des infiltrats latéro-trachéaux droits avec une bulle d'emphysème lobaire supérieure droite.



Figure 19 : Radiographie thoracique face montrant un poumon droit détruit avec déviation des éléments du médiastin vers la droite.



Figure 20 : Radiographie thoracique face montrant destruction du poumon gauche avec attraction de la trachée vers la gauche.



Figure 21 : Une radiographie thoracique face objectivant Opacité alvéolo-interstitielle hilo-axillaire droite.



Figure 22 : Une radiographie thoracique face objectivant une lésion excavée hilare gauche et para-cardiaque gauche.

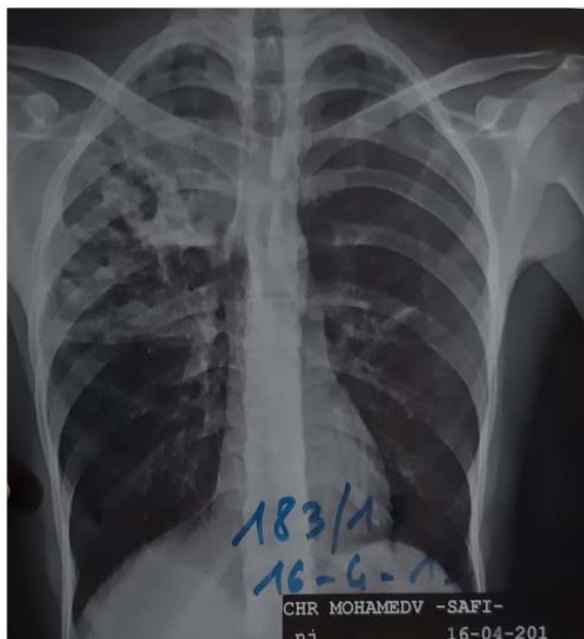


Figure 23 : Radiographie thoracique face montrant un aspect de bronchopneumonie du lobe supérieure droit.

1.2. Tomodensitométrie thoracique :

La TDM thoracique a été réalisée chez 6 patients (8%), elle a révélée :

- Une lésion apicale gauche en faveur d'un aspergillome chez un patient.
- Des lésions associées dans 3 cas : lésions séquellaires pulmonaires gauche associée à d'autres lésions nodulaires et excavées bilatérales
- Des adénopathies médiastinales chez un patient.
- Dilatation des bronches (DDB) séquellaires apicales droites chez un patient.

2. Biologie :

2.1. Numération formule sanguine (NFS) :

La NFS a été faite chez 51 patients (68%), elle a révélée :

Une anémie hypochrome microcytaire chez 20 patients (26,66%), une thrombocytose chez 13 patients (17,33%), une thrombopénie chez 4 patients (5,33%), une hyperleucocytose chez 5 patients (6,66%), et une lymphopénie chez 2 cas (2,66%).

2.2. Bilan inflammatoire :

La vitesse de sédimentation (VS) a été réalisée chez 21 patients (28%), et s'est révélée accélérée chez 15 malades. La protéine C réactive (CRP) a été faite chez 15 malades (20%), et a été augmentée chez 14 malades.

2.3. Bilan hépatique :

Le bilan hépatique a été fait chez 48 patients (64%), et a été perturbé chez 9 patients (12%).

2.4. Ionogramme :

L'ionogramme a été fait chez 43 patients (57,33%), il a été normal chez 36 patients (48%), et il a révélé chez le reste des patients :

- Une hypoalbuminémie chez 4 patients (5,33%)
- Une hyponatrémie chez 3 patients (4%)

2.5. Sérologie VIH :

La sérologie VIH a été faite chez 58 patients (77,33%), et s'est révélée positive chez 5 cas (6,67%).

3. Bactériologie :

3.1. Nature des prélèvements :

Tous nos patients ont bénéficié de prélèvement bactériologique pour la confirmation du diagnostic.

Le recueil des expectorations a été fait chez 69 cas soit 92%. Chez 3 patients les prélèvements ont été des biopsies des adénopathies (ADP) cervicales soit 4%, chez 2

patients le prélèvement était le pus d'un abcès (2,67%), chez un patient le prélèvement était un liquide pleural soit (1,33%).

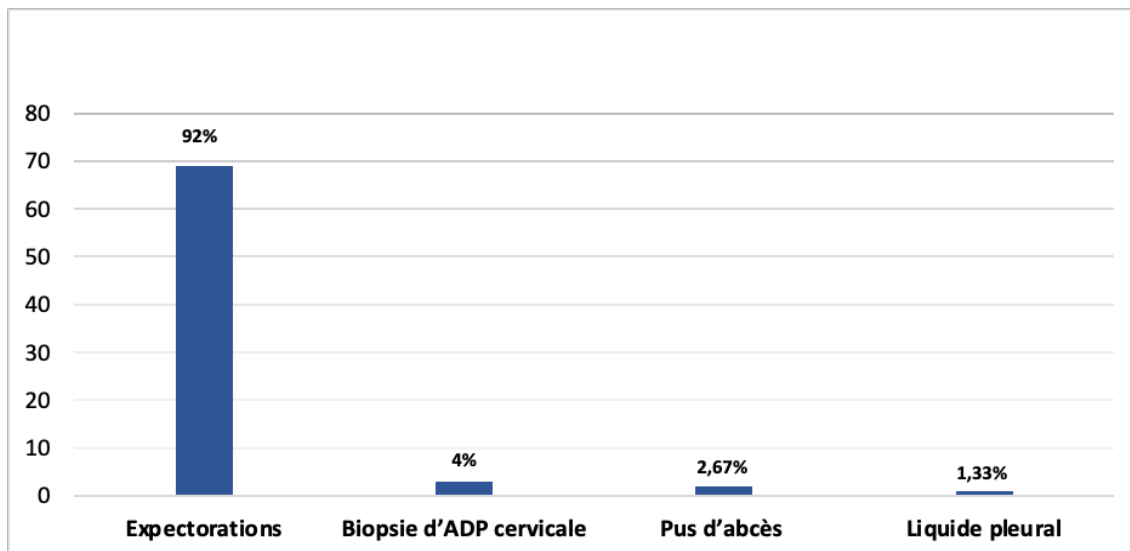


Figure 24 : Répartition selon la nature du prélèvement bactériologique.

3.2. Examen direct :

L'examen direct a été fait chez 69 patients soit 92%, la tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+) a été retrouvée chez 44 patients (58,66%). La tuberculose pulmonaire à microscopie négative (TPM-) a été retrouvée chez 25 patients (33,33%).

3.3. Culture :

La culture a été faite chez 52 patients (69,33%), et s'est révélée positive chez 40 cas (53,33%).

3.4. Test GeneXpert MTB/RR :

Le test GeneXpert MTB/RIF a été fait chez 57 cas (76%), et s'est révélé positif avec résistance à la Rifampicine chez tous les patients.

3.5. Tests de sensibilité aux antituberculeux :

a. Test de sensibilité de 1^{er} ligne :

Le test de sensibilité (TDS) de 1^{er} ligne a été réalisé chez tous les patients, il a révélé :

- La résistance à la rifampicine a été trouvée chez tous les patients.
- La résistance à RHa été trouvée chez 50 patients représentant 67% des cas.
- La résistance à RHSa été trouvée chez 9 patients représentant 12% des cas.
- La résistance à RHSEa été trouvée chez 4 patients représentant 5% des cas.

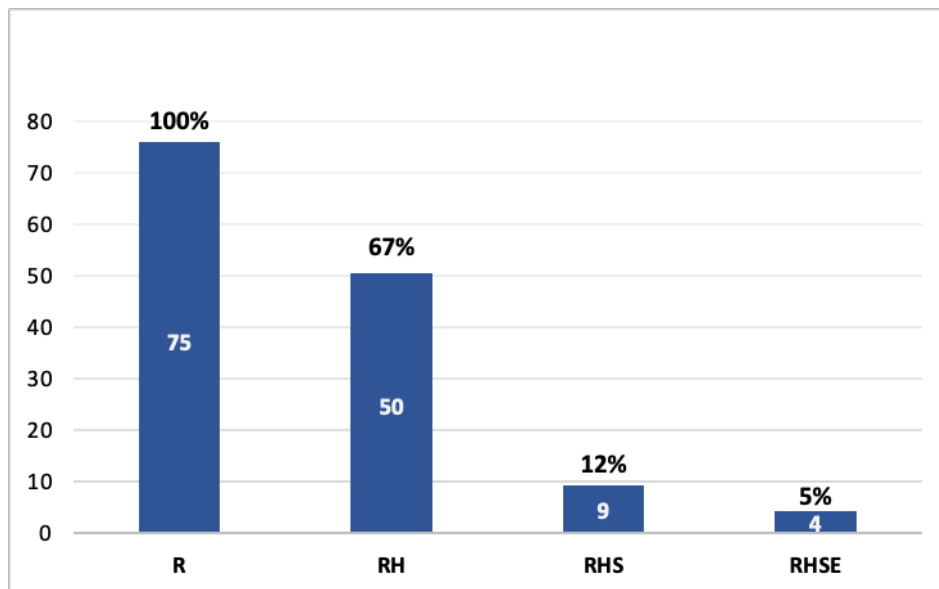


Figure 25 : Répartition selon les résultats de l'antibiogramme de 1^{er} ligne.

b. Test de sensibilité de 2^{ème} ligne :

Le test de sensibilité de 2^{ème} ligne a été réalisé chez 54 patients soit 72%, il a révélé :

- La sensibilité à FLQ Km Am Cm a été trouvée chez 41 cas (54,66%).
- La résistance à la FLQ seulement a été trouvée chez 7 cas (9,33%) : La tuberculose pré-ultrarésistante (TB-pré-UR).

**Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech-Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022**

- La résistance à la FLQ Km Am Cm a été trouvée chez 6 cas (8%) : La tuberculose ultrarésistante (TB-UR).

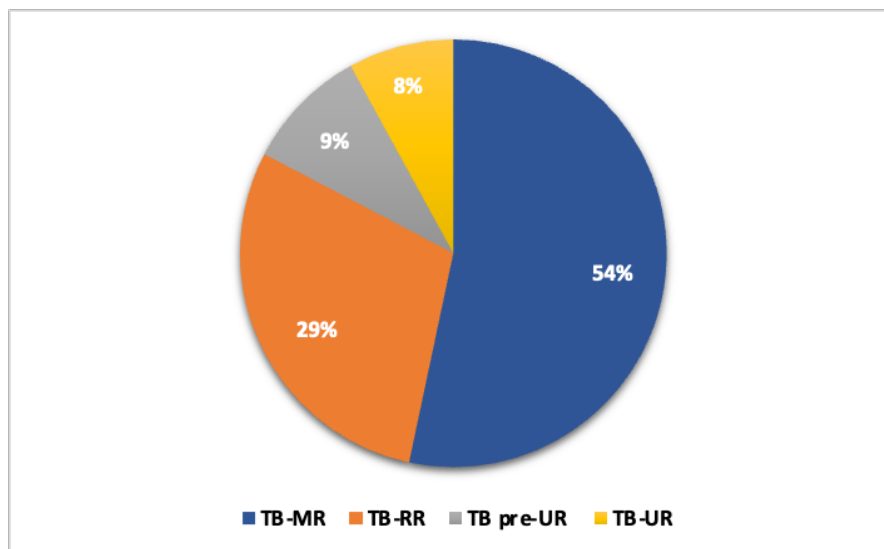


Figure 26 : Répartition selon les résultats de l'antibiogramme de 2ème ligne.

IV. Prise en charge :

1. Schémas thérapeutique :

Nos patients ont reçus plusieurs protocoles thérapeutiques :

- 6 Km-Mfx-Cfz-E-Z-H-Eto/5 Mfx-Cfz-E-Z vit B6 dans 25% des cas.
- 6 Bdq-Cfz-Lfx-Lzd-Cs-Z/14 Cfz-Lfx-Cs-Z vit B6 dans 16% des cas.
- 8 Km-Lfx-Eto-Cs-Z-E /16 Lfx-Eto-Cs-Z-E vit B6 dans 15% des cas.
- 4 Am-Mfx-Cfz-Pto-Z-E /5 Mfx-Cfz-Z-E vit B6 dans 8% des cas.
- 6 Bdq-Cfz-Lfx-Lzd-Cs-Z/12 Cfz-Lfx-Cs-Z vit B6 dans 8% des cas.

Le reste des patients (28%) ont reçus d'autres types de traitement.

Tableau VII résume les différents protocoles thérapeutiques.

Tableau VII: Répartition selon les types des régimes thérapeutiques reçus.

Schémas thérapeutiques		Effectif	Pourcentage
6 Km-Mfx-Cfz-E-Z-H-Eto/5 Mfx-Cfz-E-Z vit B6		19	25,33%
6 Bdq-Cfz-Lfx-Lzd-Cs-Z/14 Cfz-Lfx-Cs-Z vit B6		12	16%
8 Km-Lfx-Eto-Cs-Z-E /16 Lfx-Eto-Cs-Z-E vit B6		11	14,67%
4 Am-Mfx-Cfz-Pto-Z-E /5 Mfx-Cfz-Z-E vit B6		6	8%
6 Bdq-Cfz-Lfx-Lzd-Cs-Z/12 Cfz-Lfx-Cs-Z vit B6		6	8%
Autres	4 Bdq-Mfx-Cfz-Eto-Z-E/5 Mfx-Cfz-Z-E vit B6	5	6,67%
	6 Km -Lfx-Cs-Eto-Z /14 Lfx-Cs- Eto-Z vit B6	5	6,67%
	6 Am- Lfx- Cs- Eto-Z-E /14 Lfx-Cs-Eto-Z vit B6	3	4%
	6 Bdq-Dmd-Cfz-Lzd-Cs-Z-E /14 Cfz -Lnx-Cs-Z-E vit B6	3	4%
	8 Cm-Lfx-Pas-Cs-Eto-Z /16 Lfx-Cs-Eto-Z-PAS vit B6	2	2,67%
	6 Am-Dmd- Cfz-Lzd-Cs-Z /14 Cfz-Lzd-Cs-Z vit B6	1	1,33%
	6 Km-Lfx-Pas-Cs-Eto-Z /14 Lfx-Pas-Cs-Eto-Z vit B6	1	1,33%
	6 Km-Dmd-Cfz-Pas-lzd-Cs-Z /14 -Cfz-Lzd-Cs-Z vit B6	1	1,33%

2. Durée du traitement :

Le traitement de courte durée de 9 mois à 11 mois était le plus utilisé chez 40% des cas, suivie du traitement long avec une durée de 20 mois chez 34,67% des cas, 24 mois chez 17,33% des cas et 18 mois chez 8% des cas.

La durée moyenne de traitement était de 16 mois.

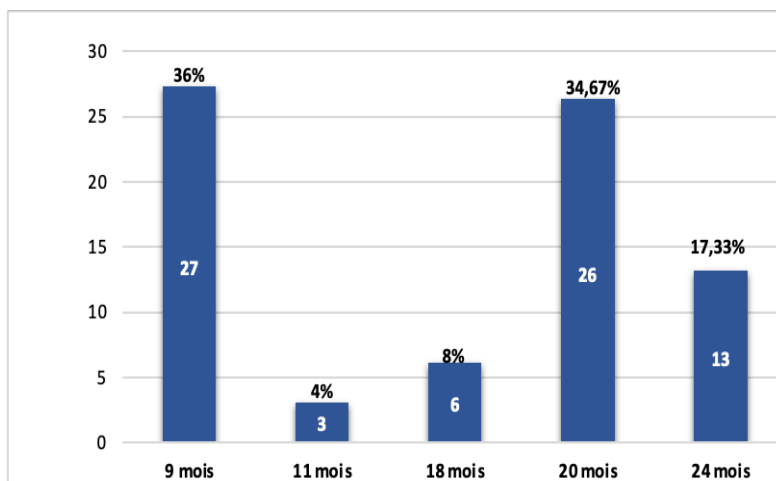


Figure 27 : Répartition selon la durée du traitement.

3. Observance du traitement :

Dans notre étude 51 patients avaient une bonne observance avec une prise régulière du traitement soit 68%, alors que 24 patients ont une prise irrégulière du traitement soit 32%.

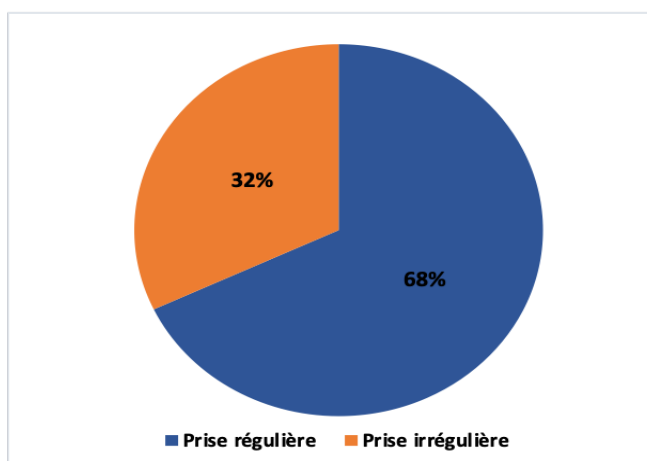


Figure 28 : Répartition des patients selon l'observance du traitement.

4. Effets secondaires du traitement :

L'étude des dossiers objectivait quelques effets secondaires. Ces derniers se sont améliorés par arrêt du traitement en cause ou seulement par le traitement symptomatique.

- Des troubles digestifs ont été rapportés par 18 patients représentant 24% des cas, les vomissements et les douleurs abdominales sont les plus fréquents.
- Des troubles psychiatriques ont été rapportés par 2 patients représentant 2,67% (agitation, confusion, hallucination et agressivité).
- Des troubles électrolytiques ont été rapportés par 2 patients représentant 2,67% des cas.
- Neuropathie périphérique a été rapportée par 2 patients représentant 2,67% des cas.
- Un cas de surdité a été rapporté par 1 patient représentant 1,33% des cas.
- Des troubles hématologiques ont été rapportés par 6 patients représentant 8% des cas : 3 patients ont présentés une anémie hypochrome microcytaire, un patient une pancytopénie et un patient une thrombopénie.
- Des troubles endocriniennes (Acidocétose diabétique et hypoglycémie) ont été rapportées par 1 patient représentant 1,33%.
- Des arthralgies ont été rapportées par 1 patients représentant 1,33% des cas.
- Une insuffisance hépatique a été rapportée par 1 patient représentant 1,33% des cas.

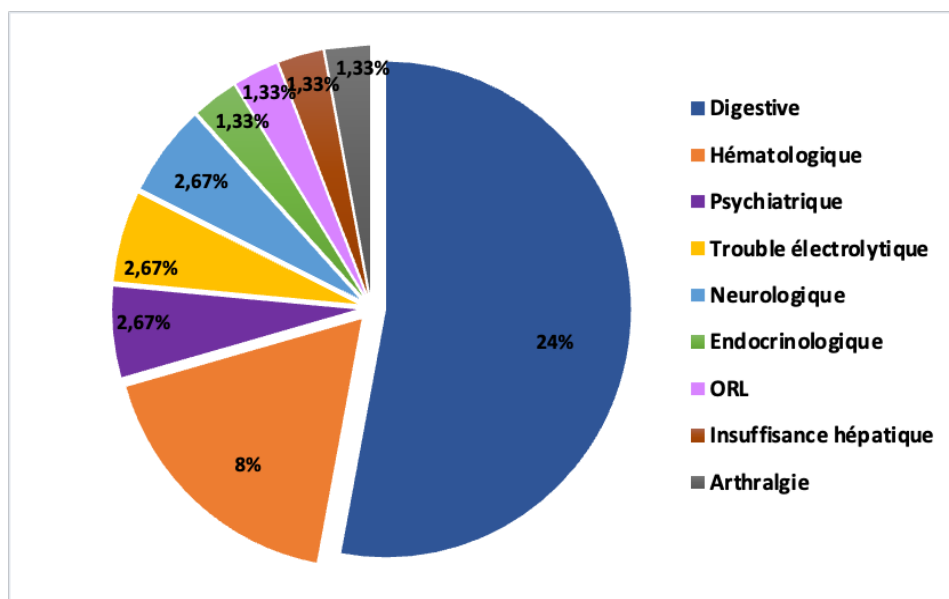


Figure 29 : Répartition selon les effets secondaires du traitement.

5. Résultats du traitement :

Concernant les résultats du traitement nous avons noté :

- La guérison de 36 cas (48%).
- Le décès de 12 cas (16%).
- L'abandon du traitement chez 13 cas (17,33%).
- Traitement en cours chez 7 cas (9,33%).
- Le transfert de 4 cas (5,33%).
- L'échec thérapeutique de 3 cas (4%).

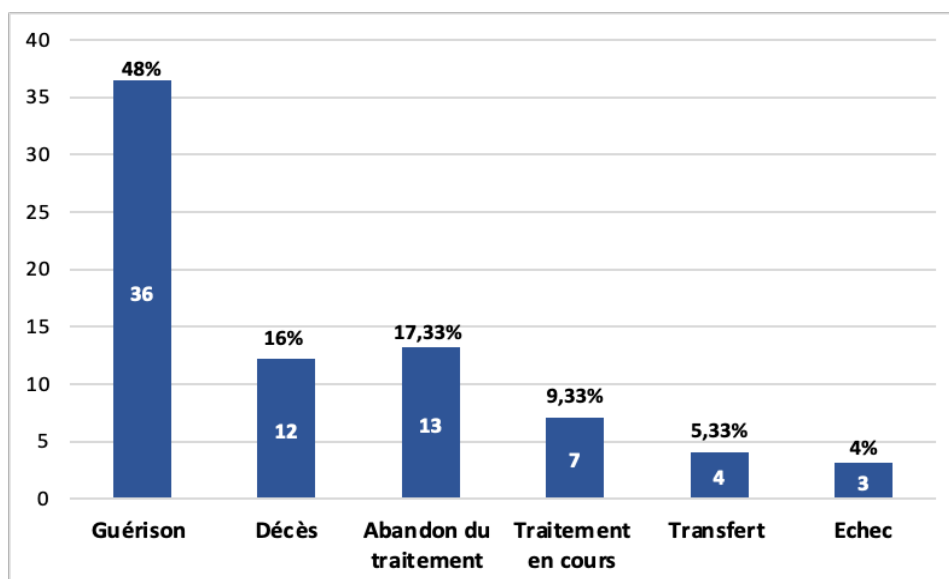


Figure 30 : Répartition selon les résultats du traitement.

V. Étude analytique :

Nous avons réalisé une étude statistique tenant compte les paramètres socio-démographiques, les antécédents médicaux et toxiques, les résultats du traitement antérieur, les résultats de l'antibiogramme par rapport au résultat du traitement final (guérison, échec ou décès).

Tableau VIII : Influence des paramètres des patients de la tuberculose multirésistante sur les résultats thérapeutiques.

Paramètres		Effectif	Guérison	Échec	Décès	P value
Age	< 20 ans	6	2	-	1	0,87
	20-40 ans	44	24	3	6	
	40-60 ans	21	7	-	4	
	>60 ans	4	3	-	1	
Sexe	Masculin	49	24	2	9	0,96
	Féminin	26	12	1	3	
Niveau d'instruction	Aucun	13	5	-	2	0,81
	Primaire	23	15	-	4	
	Secondaire	30	13	2	5	
	Haut niveau	9	3	1	1	
Profession	Avec profession	28	10	3	7	0,037
Niveau socio-économique	Bas	49	26	-	7	0,16
	Moyen	16	6	2	1	
	Haut	1	-	-	1	
Situation géographique	Urbain	52	24	2	7	0,94
	Rural	23	12	1	5	

**Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech-Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022**

Diabète		12	5	-	1	0,63
Statut HIV Positif		5	1	1	3	0,019
Tabac		28	9	1	5	0,12
Alcool		6	1	1	2	0,15
Localisation de la tuberculose	TP	69	35	3	11	0,78
	TEP	6	1	-	1	
Type de résistance	TB-RR	22	7	1	2	0,86
	TB-MR	40	23	1	7	
	TB pré-UR	7	3	1	1	
	TB-UR	6	3	-	2	
Résultats du traitement antérieur	Abandon du traitement	9	-	-	4	0,010

Dans notre analyse, la profession des patients, le statut HIV positif et les résultats du traitement antérieur (Abandon du traitement) sont les facteurs influents le résultat thérapeutique de la prise en charge de la tuberculose multirésistante.

1. Profession :

Les résultats de notre étude statistique révèlent que la profession ($P=0,037$) influence les résultats thérapeutiques.

Le taux de guérison est plus fréquent chez les patients sans profession, alors que le taux de décès et d'échec est plus important chez les patients avec profession.

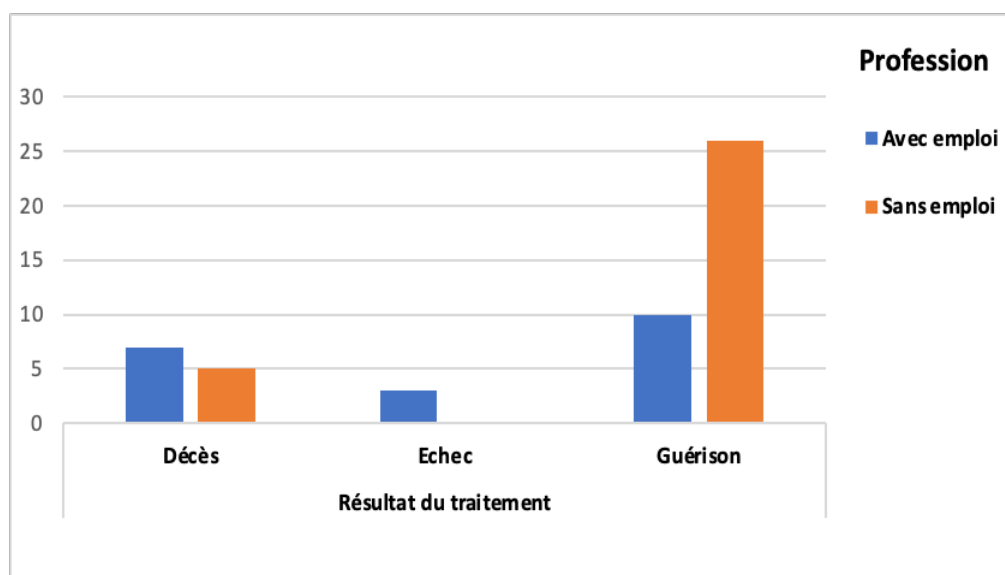


Figure 31 : Résultat de l'étude analytique du profession par rapport aux résultats thérapeutiques.

2. Status HIV :

Selon les résultats de l'étude analytique le status HIV positif des patients ($P=0,019$) influence les résultats thérapeutiques.

En effet parmi les 5 patients ayant un statut HIV positif on a enregistré le décès chez 3 patients.

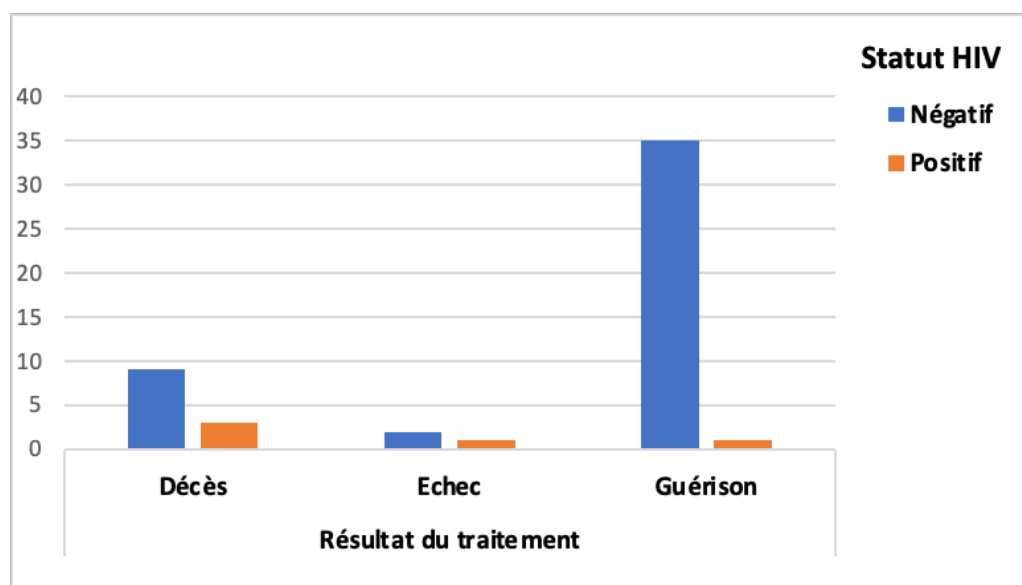


Figure 32 : Résultat de l'étude analytique du traitement antérieur par rapport aux résultats thérapeutiques.

3. Le traitement antérieur :

Dans notre analyse statistique, les résultats du traitement antérieur influence le résultat thérapeutique ($P=0,010$).

Les résultats thérapeutiques des patients qui ont abandonnés leurs traitements antérieurs sont caractérisés surtout par le décès de ces patients.

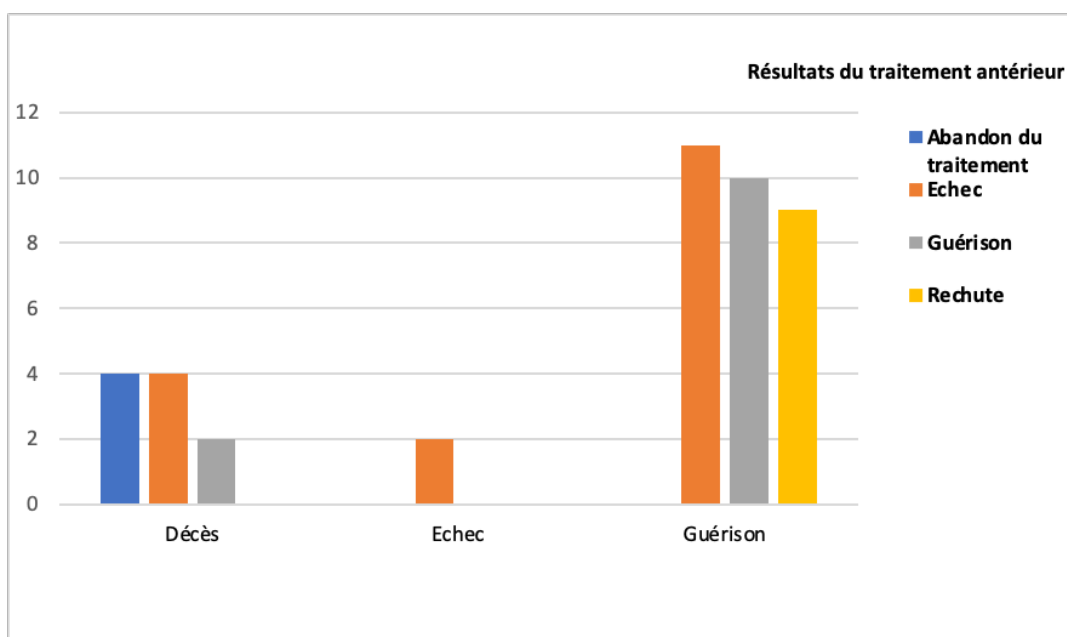


Figure 33 : Résultat de l'étude analytique du traitement antérieur par rapport aux résultats thérapeutiques.



DISCUSSION



I. Généralités:

La tuberculose multirésistante appelée MDR TB à partir de l'abréviation anglo-saxonne (*multi-Drug resistant tuberculosis*) ou TBMR est définie comme une maladie causée par une souche de *Mycobacterium tuberculosis* résistante au moins aux deux antituberculeux majeurs les plus efficaces utilisés dans le traitement de première ligne (l'isoniazide et la rifampicine) [2].

La tuberculose multirésistante qui résulte le plus souvent d'une mauvaise observance du traitement est une forme particulièrement dangereuse de tuberculose, plus difficile à traiter puisqu'elles nécessitent l'utilisation d'antituberculeux de seconde ligne moins efficaces plus toxiques et durant une période plus longue [3].

La tuberculose multirésistante se présente cliniquement comme la tuberculose à germe sensible. Cependant, du fait que les formes multirésistantes réagissent plus lentement au traitement, la présentation clinique et radiologique peut être plus sévère et l'évolution peut être plus lente que dans les formes sensibles. [3]

La tuberculose pharmaco-résistante est une question de santé publique d'importance mondiale constituant une menace contre les efforts entrepris pour lutter contre la tuberculose [4].

1. Définitions :

La résistance du *Mycobacterium Tuberculosis* (MT) aux antituberculeux peut être primaire ou secondaire :

- **La résistance secondaire ou acquise** : survenant chez des patients ayant reçu antérieurement un traitement antituberculeux pendant un mois ou plus, et qui ont développés une résistance au traitement. Dans ce cas la résistance est liée à un traitement mal conduit (mauvaise observance, un seul antibiotique actif, schéma thérapeutique inadéquat, des échecs, rechutes ou reprises après abandon) [5].

- **La résistance primaire** : survenant chez des patients n'ayant jamais été traités par un traitement antituberculeux pendant plus d'un mois, donc contaminés par un sujet lui-même porteur d'une souche résistante MDR [5].

La résistance « primaire » donne une indication sur l'ampleur de la transmission de la tuberculose résistante dans la communauté alors que la résistance « secondaire » reflète la qualité de la gestion des cas de tuberculose sensible présents et passés [6].

Les cas sont classés dans les catégories suivantes en fonction de tests de sensibilité aux médicaments menés sur des isolements confirmés de *M. tuberculosis* [5] :

- **Monorésistance**: résistance à un seul antituberculeux de première intention.
- **Polyrésistance**: résistance à plus d'un antituberculeux de première intention autre que l'isoniazide et la rifampicine.
- **Multirésistance (TB-MR)** : résistance au moins à l'isoniazide et la rifampicine.
- **Résistance à la rifampicine (TB-R)** : résistance à la rifampicine, détectée au moyen de méthodes phénotypiques ou génotypiques, avec ou sans résistance aux autres antituberculeux. Cette notion inclut toutes les autres formes de résistance à la rifampicine (monorésistance, multirésistance, polyrésistance ou ultrarésistance).
- **Ultrarésistante (TB-UR ou XDR)** : résistance à une fluoroquinolone et à au moins un des trois médicaments injectables de deuxième intention (amikacine, capréomycine et kanamycine), en plus de la multirésistance.
- **La tuberculose pré-ultrarésistante (TB pré-UR)** : multirésistance à laquelle s'ajoute une résistance soit à une fluoroquinolone, soit à au moins un des trois médicaments injectables de deuxième intention (amikacine, capréomycine et kanamycine).

La majorité des cas TB-R dépistés parmi les cas déjà traités sont également résistants à l'isoniazide. Les tests actuellement disponibles (Xpert® MTB/RIF) permettent de détecter relativement et facilement la résistance à la rifampicine mais pas la résistance à l'isoniazide. Les cas TB-RR sont donc traités comme des cas TB-MR.

2. Situation épidémiologique de la tuberculose multirésistante :

2.1. Prévalence de la tuberculose multirésistante dans le monde :

A l'échelle mondiale, on estime à 9,9 millions le nombre de personnes atteintes par la tuberculose maladie en 2020, ce qui équivaut à 127 cas pour 100 000 habitants. Cela concerne 5,5 millions d'hommes, 3,3 millions de femmes et 1,1 million d'enfants.[7]

Sur le plan géographique, en 2020, la plupart des cas de tuberculose étaient enregistrés dans les régions OMS de l'Asie du Sud-Est (43%), de l'Afrique (25%) et du Pacifique occidental (18%) avec des pourcentages plus faibles dans les régions OMS de la Méditerranée orientale (8,3%), des Amériques (3,0%) et de l'Europe (2,3%). Les 30 pays à forte charge de tuberculose représentaient 86% du total des cas incidents estimés à l'échelle mondiale et huit de ces pays représentaient les deux tiers du total mondial : l'Inde (26%), la Chine (8,5%), l'Indonésie (8,4%), les Philippines (6,0%), le Pakistan (5,8%), le Nigeria (4,6%), le Bangladesh (3,6%) et l'Afrique du Sud (3,3%) [7].

Au total, 1,5 million de personnes sont mortes de la tuberculose en 2020 (dont 214 000 présentaient également une infection à VIH). À l'échelle mondiale, la tuberculose est la 13^e cause de mortalité et la deuxième due à une maladie infectieuse. Cependant c'est une maladie que l'on peut éviter et soigner [7].

La tuberculose peut toucher tout le monde , quel que soit l'âge ou le sexe. La plus forte charge de tuberculose est enregistrée chez les hommes adultes qui entraînent pour 56% dans le total des cas de tuberculose en 2020. Par comparaison, les femmes adultes représentaient 33% et les enfants, 11% [7].

Parmi tous les cas incidents de tuberculose, 8% sont des personnes vivant avec le VIH, le pourcentage de cas de tuberculose coinfectés par le VIH était supérieur dans des pays de la région africaine de l'OMS, de plus de 50% dans certaines régions de l'Afrique australe[7].

La tuberculose pharmacorésistance demeure une menace pour la santé publique. En 2019 environ un demi-million de personnes dans le monde ont développés une tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR), et 78% d'entre elles une tuberculose multirésistante (TB-MR), dont 38% seulement ont été mis sous traitement [8].

Les 3 pays représentant la plus grande part de la charge mondiale entaient l'Inde (27%), la Chine (14%) et la Fédération de Russie (8%). A l'échelle mondiale, 3,3% des nouveaux cas de tuberculose et 17,7% des cas déjà traités présentaient une TB-MR ou une TB-RR [8].

Le succès thérapeutique était de 57% pour les cas de TB-RR/MR [9].

2.2. Prévalence de la tuberculose multirésistante dans le Maroc

Au Maroc, un total de 29.327 cas de tuberculose, a été notifié et mis sous traitement en 2021, la jeune population, âgée entre 15 et 45 ans reste la plus exposée [1].

Grâce à ces efforts, le Maroc a réalisé des progrès importants se traduisant par une baisse de l'incidence estimée de la maladie de 34% et de la mortalité de 68% durant les trente dernières années, avec des taux de succès thérapeutique maintenus à plus de 85%. (ce qui a permis de guérir annuellement plus de 26.000 patients) [1].

A cet effet, le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale (MSPS) a élaboré le Plan Stratégique National de prévention et de contrôle de la tuberculose 2021-2023 qui a pour but de « Réduire le nombre de décès liés à la tuberculose de 60% en 2023 par rapport à l'année 2015 », et dont les objectifs spécifiques visent le renforcement de la prévention et de la détection de la maladie, d'amélioration des taux de succès thérapeutique et de consolidation de la gouvernance et de l'approche multisectorielle avec les départements ministériels concernés, des collectivités territoriales, le secteur privé et les organisations de la société civile. [1]

Selon le guide de la prise en charge de la tuberculose pharmaco-résistante au Maroc un total des cas incidents de TB RR/MR de 610 (330-970), soit une incidence de 1,7 p100.000 (0.89-2.7), 1% (0.42-1.8) des nouveaux cas de tuberculose sont d'emblée RR/MR et 21% (18-23) des cas de tuberculose antérieurement traités sont RR/MR [9].

**Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech-Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022**

Les facteurs de risque de la TB-MR sont essentiellement : le traitement antérieur (échec, rechute, abandon), le contact étroit avec un patient atteint de TB pharmaco résistante et la vulnérabilité individuelle (terrain immunodéprimé: VIH, diabète, Insuffisance rénale, traitement immunosuppresseur etc.)[9].

Le succès thérapeutique des cas de TB RR/MR est passé de 36,5% en 2013 à 54,7% en 2016 et 43% en 2017. Le taux de perdus de vue demeure toutefois très élevé (20% en 2017), d'où la nécessité d'améliorer l'observance et le suivi des patients [9].

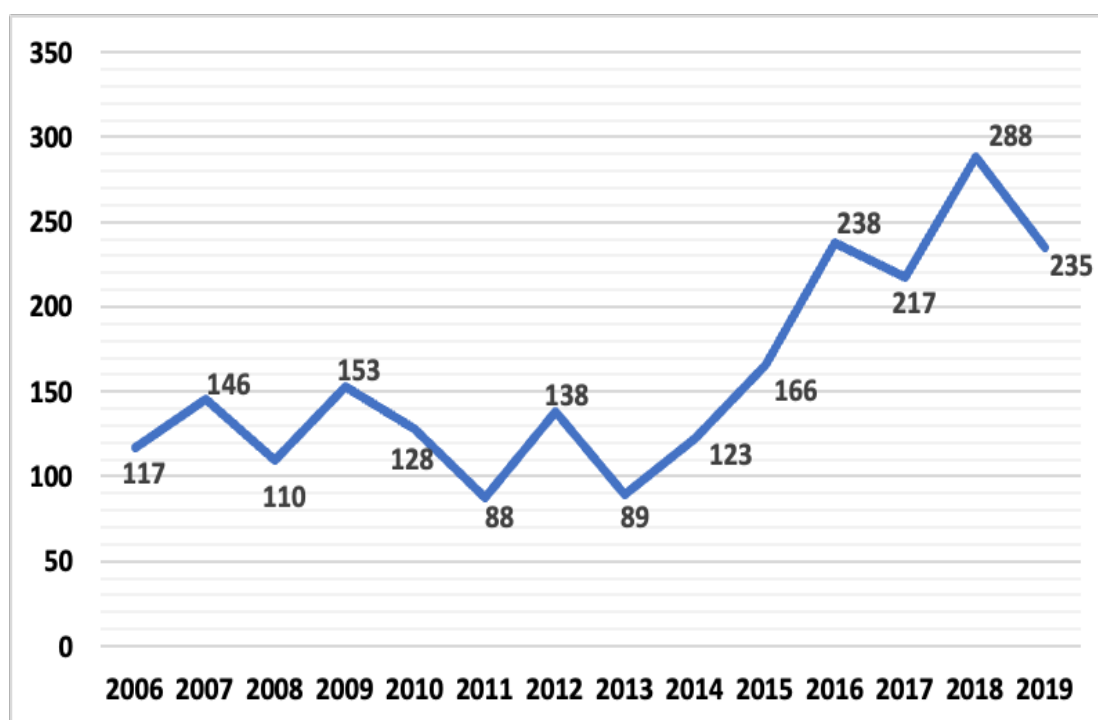


Figure 34 : Évolution du nombre de cas TB RR/MR notifiés et mis sous traitement au Maroc entre 2006 et 2019 [9].

Tableau IX : Évolution de la confirmation de la résistance par test GeneXpert/MTB-Rif des cas de TBPCB entre 2010 et 2019 au Maroc [9].

Indicateurs	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre de cas RR sur Genexpert	54	45	80	44	115	164	236	217	288	235
Nombre de cas MR confirmés	54	45	80	44	95	90	119	196	77	114
Cas MR/RR mis sous traitement	263	88	138	89	123	166	238	217	288	235
Nombre de cas XDR confirmés	-	-	-	-	-	-	-	16	6	2

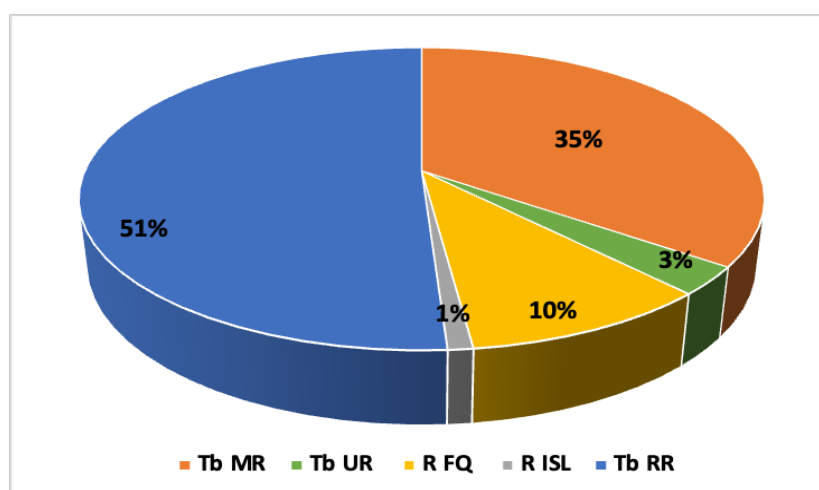


Figure 35 : Profil de la résistance aux antituberculeux au Maroc en 2019 [9].

3. La résistance aux antituberculeux :

La résistance aux antibiotiques est la capacité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques. Elle se développe via la sélection naturelle par une mutation aléatoire ou échange des gènes résistants (transfert horizontal) entre les bactéries [10].

Le phénomène de résistance aux antituberculeux a été décrit pour la première fois en 1948 soit quelques années après la découverte de la streptomycine pour le traitement de la tuberculose. La sélection de mutants résistants a été identifiée comme cause d'échec de la thérapeutique. De nos jours et partout dans le monde, ce n'est pas tant la monorésistance aux médicaments antituberculeux qui fait l'objet de graves préoccupations mais le plus grand souci réside dans la multirésistance à la combinaison de médicaments antituberculeux utilisés dans des protocoles thérapeutiques standards [2].

La résistance aux médicaments antituberculeux est due à une mutation chromosomique spontanée. La proportion de mutants résistants de type sauvage dans une population de *M. tuberculosis* non traitée antérieurement est habituellement très faible [9].

Le traitement par les médicaments antituberculeux exerce une pression sélective sur la population de *M. tuberculosis*, entraînant une diminution des bacilles sensibles, une multiplication des mutants pharmaco-résistants et l'émergence d'une pharmacorésistance: il s'agit d'une résistance acquise [9].

3.1. Résistance naturelle :

Les mycobactéries du complexe *tuberculosis* et les autres mycobactéries sont par contraste avec la plupart des autres bactéries d'intérêt médical, naturellement résistantes aux principales familles d'antibiotiques comme les β -lactamines, les macrolides, les cyclines, les sulfamides et les glycopeptides . Les mycobactéries atypiques présentent également une résistance naturelle à la plupart des antibiotiques efficaces sur *M. tuberculosis* tels que l'isoniazide, le pyrazinamide, l'éthambutol et l'acide p-aminosalicylique (PAS) [10].

La faible perméabilité de la paroi mycobactérienne est en général mise en cause pour expliquer le haut niveau de résistance naturelle des mycobactéries. En effet, cette imperméabilité naturelle est liée à la structure de la paroi, très dense et très riche en lipides dont les acides mycoliques. Mais cette très faible imperméabilité ne peut expliquer à elle seule le haut niveau de résistance à certains antibiotiques (β -lactamines, cyclines...). D'autres mécanismes naturels sont impliqués et potentialisés par la faible perméabilité. La production d'enzymes hydrolysant les antibiotiques, comme les β -lactamases de classe A à activité « pénicillinase » et d'enzymes modifiant les aminosides de type aminoglycosyl acétyltransférases, a été décrite chez *M. tuberculosis* [10]

3.2. Résistance acquise :

La résistance acquise aux antibiotiques chez les mycobactéries est toujours liée à des mutations des gènes chromosomiques et n'est transférable d'une souche à l'autre. Il n'a pas été décrit de plasmides ou de transposons de résistance. La résistance n'est pas transférable entre les mycobactéries présentes chez un même patient, mais elle se transmet à toute la descendance de la bactérie mutée. Chez les souches résistantes à plusieurs antibiotiques, il est clair que chacune des résistances est acquise indépendamment des autres, le plus souvent de façon successive en fonction des antibiotiques utilisés pour le traitement [10].

3.3. Mécanisme de résistance de l'isoniazide :

L'isoniazide (INH) possède une puissante activité bactéricide contre *M. tuberculosis* en inhibant la synthèse de la paroi mycobactérienne, ce qui entraîne la mort cellulaire. Les mécanismes de résistance à l'INH sont particulièrement complexes car ils impliquent plusieurs gènes. De nombreuses mutations ont été mises en évidence, mais seulement deux sont à l'origine des principales résistances en clinique. Les mutations ou les délétions partielles du gène *katG* impliqué dans la transformation de l'INH en produit actif et la mutation du gène *inhA*. Environ 80% des souches résistantes à l'INH portent des mutations ponctuelles ou des délétions partielles voire complètes du gène *katG* donnant un haut niveau de résistance à l'INH. De 8 à

15% des souches possèdent des mutations dans le promoteur du gène *inhA*, et de 0 à 5% des souches dans le gène *inhA* lui-même. Ces mutations se traduisent par un bas niveau de résistance. Moins de 5% des souches résistantes à l'INH ne possèdent pas de mutations dans *katG*, *inhA* ou son promoteur impliqué dans la synthèse des acides mycoliques[10].

3.4. Mécanisme de résistance de la rifampicine :

La rifampicine se fixe à la sous-unité bêta de l'ARN polymérase et empêche l'initiation de la transcription. Il perturbe ainsi la synthèse des ARN messagers de la mycobactérie. Il peut y avoir une mutation ponctuelle dans la région *rpoB* codant pour la sous-unité bêta de l'ARN polymérase. Il en résulte une diminution de l'affinité de l'ARN polymérase pour la rifampicine [10].

3.5. Causes de la tuberculose pharmacorésistante :

La résistance aux antituberculeux est un problème fortement lié au comportement humain et peut être engendrée par [9] :

- **Une prescription thérapeutique incorrecte** : schéma thérapeutique incorrect suite à une mauvaise définition du cas, posologie insuffisante, durée de traitement trop courte, prescription d'un nombre insuffisant de médicaments antituberculeux, ou l'association avec des médicaments qui limitent l'action des antituberculeux.
- **Une prise en charge inadéquate des patients** : formation insuffisante du personnel de la santé, ou une mauvaise observance du traitement.
- **Une mauvaise gestion de l'approvisionnement et de la qualité des médicaments** : utilisation de médicaments (ou leur combinaison) dont la qualité n'est pas contrôlée, approvisionnement irrégulier de certains médicaments, mauvaises conditions de stockage.

- La vulnérabilité de certains patients à développer une résistance aux antituberculeux : l'infection à VIH, les comorbidités (malabsorption ou la diarrhée, diabète, immunodépression congénitale ou acquise), certaines conditions de vie ou de travail (milieu pénitentiaire, professionnels de la santé, foyers de migrants...), contact proche ou étroit avec un patient atteint de la tuberculose MR.

La proportion élevée des patients atteints de tuberculose multirésistante est alarmante, le renforcement des installations de laboratoire pour surveiller les patients pré-XDR et XDR-TB est crucial, et les programmes de lutte contre la tuberculose doivent mettre l'accent sur l'utilisation efficace et rationnelle des médicaments de deuxième ligne pour les patients nouvellement diagnostiqués atteints de tuberculose multirésistante afin de prévenir l'émergence de souches pré-XDR/XDR-TB [11] [12].

4. Médicaments utilisés pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante [9] :

Le choix du régime thérapeutique le mieux adapté à chaque patient nécessite au préalable la préparation d'un « Projet Thérapeutique » en tenant compte des éléments suivants :

- Les antituberculeux déjà reçus.
- Le terrain du patient (tolérance aux médicaments, grossesse, âge, comorbidité...).
- Les résultats des tests génotypiques et/ou phénotypiques (1ère ligne et 2ème ligne).
- L'analyse critique des discordances éventuelles entre les éléments cliniques et les tests de sensibilité.
- Le Bilan pré-thérapeutique.

Une règle d'or est de ne jamais ajouter un seul antituberculeux à un régime thérapeutique en échec. En cas d'échec, il faut procéder à un changement global du schéma thérapeutique [9].

La prise en charge ambulatoire doit avoir lieu dans un CDTMR ayant l'expérience de la prise en charge des cas atteints de la tuberculose pharmaco-résistante en concertation avec le comité technique particulièrement pour les cas complexes (TB-UR, TB-pré UR, TB-MR avec complications) [9].

L'hospitalisation n'est indiquée, pour l'instant, que pour les cas de tuberculose ultrarésistante, les cas de tuberculose pré ultrarésistante et les formes de tuberculose multirésistante avec complications, effets indésirables graves, engagement du pronostic fonctionnel ou vital, ou associées à une comorbidité [9].

4.1. Quinolones :

La Lévofloxacine (Lfx) et la Moxifloxacine (Mfx) ont montré une activité in vitro sur le BK, elles doivent être prescrites en association avec d'autres antituberculeux et réservées aux cas de TB-MR. Mfx a les concentrations minimales inhibitrices (CMI) les plus basses sur le BK, Lfx à dose élevée est aussi efficace.

Pas de résistance croisée systématique : certaines souches résistantes à l'Ofloxacine restent sensibles à la Mfx ou Lfx en double dose.

Si on utilise la Mfx il faudra assurer un suivi très strict de l'ECG (J1, J7, J14, J30 et par la suite tous les mois) à cause du risque de l'allongement du QT secondaire à Mfx.

Contre-indications : grossesse, allergie.

L'utilisation des formes dispersibles de Mfx est préférable chaque fois que possible pour éviter le fractionnement des comprimés. En cas de non disponibilité des formes dispersibles, les comprimés peuvent être dilués dans 10 ml d'eau, bien que la biodisponibilité reste incertaine. Il est également recommandé de ne pas dépasser la posologie de 10 mg/kg de Mfx chez les nourrissons de moins de 6 mois.

4.2. Bédaquiline (Bdq) :

La Bédaquiline est une diaryl–quinoléine qui a démontré des activités bactéricides et stérilisantes contre MT.

Elle présente une activité contre MT avec une CMI comprise entre 0,008 et 0,12 mg/l aussi bien pour les souches sensibles que pour les souches résistantes (souches multirésistantes, Pré–ultrarésistantes et ultrarésistantes). La bédaquiline a également une activité bactéricide sur les bacilles tuberculeux dormants (c'est–à dire ceux qui ne sont pas en réplique), l'activité bactéricide intracellulaire de Bdq dans les macrophages est supérieure à son activité extracellulaire, et les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) sont généralement obtenues 5 heures après la prise.

L'administration de la Bdq avec des aliments augmente sa biodisponibilité relative d'environ 2 fois comparée à administration à jeun, La majeure partie de la dose administrée est éliminée dans les fèces.

Dose : 400 mg/j x 15 jours puis 200 mg 3/7x 22 semaines.

4.3. Linézolide (Lzd) :

C'est une oxazodionone ayant une forte activité bactéricide précoce permettant de protéger la bédaquiline et d'empêcher l'amplification des résistances.

Posologie : 600 mg/j (offre une bonne tolérance).

En raison de sa toxicité, le linézolide devrait de préférence être utilisé seulement pendant la phase intensive. Une utilisation prolongée pendant toute la durée du traitement doit rester exceptionnelle avec une surveillance rigoureuse de la survenue de tout effet indésirable. Surveillance étroite hématologique et neurologique.

La prise de Lzd est contre–indiquée en cas de prise concomitante d'inhibiteurs de la Monoamine oxydase ou dans les 2 semaines qui suivent la prise de ces médicaments, et en cas d'hypersensibilité au linézolide.

Eviter la prise de Lzd si : hypertension incontrôlée, phéochromocytome, tumeur carcinoïde, thyrotoxicose, dépression bipolaire, schizophrénie ou états confusionnels aigus.

4.4. Clofazimine (Cfz) :

Médicament stérilisant, son absorption est relativement lente après une prise orale unique sous forme de capsule. Le pic plasmatique de la forme inchangée de la Cfz est atteint en 8 à 12 heures, l'ingestion simultanée d'aliments augmente sa biodisponibilité de 60% et tend à augmenter le taux d'absorption. Quand la Cfz est administrée à jeun, le pic de concentration plasmatique diminue approximativement de 20%.

L'élimination est lente, chez le sujet sain, après administration unique de 200 mg, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la Cfz est de 10,6 (\pm 4,0) jours contre 25 jours seulement pour des sujets malades après administration répétée de 50 et 100mg/j.

Contre-indications : Hypersensibilité à la Clofazimine et hypersensibilité aux arachides (cacahuètes) ou au soja (la capsule de clofazimine contient de l'huile de soja).

Posologie :

- Pour les personnes âgées de 15 ans et plus : 100 mg/j tous les jours.
- Pour les personnes âgées de moins de 15 ans : 2–5 mg/kg/j si le poids de l'enfant est \geq 16 kg sans dépasser 100 mg/j, et 2–5 mg/kg un jour sur deux si le poids de l'enfant est <16 kg.

4.5. Cyclosérine (Cs) :

La Cyclosérine est un antituberculeux qui a une activité stérilisante moindre que la clofazimine.

L'administration concomitante de pyridoxine permet de prévenir et de traiter les effets neurologiques.

La posologie usuelle est de 15 à 20 mg/kg/j par voie orale sans dépasser 1 g par jour.

4.6. Délamanide (Dlm) :

Le Délamanide devrait être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge des cas de tuberculose ultrarésistante et pré-Ultrarésistante, après avis du comité technique national de LAT pour le choix du schéma thérapeutique.

Indiqué à partir de l'âge de 3 ans (nouvelles recommandations OMS).

En raison du risque d'allongement de l'intervalle QTC, une surveillance cardiologique par ECG doit être mise en place avant l'instauration et pendant toute la durée du traitement par Dlm. De même l'hypo albuminémie (< 2,8 g/ml) et l'hypokaliémie étant les principaux facteurs contribuant à cet effet indésirable et leur taux doit être surveillé.

Les effets secondaires fréquemment constatés sont des neuropathies périphériques, des convulsions et des troubles du comportement. Elle est donc contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents neuropsychiatriques.

La posologie est de :

- 100 mg 2 fois par jour chez le patient âgé de 15 ans et plus.
- 25 mg 2 fois par jour chez l'enfant âgé de 3 à 5 ans.
- 50 mg 2 fois par jour chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans (poids de 24 à 34 kg).
- 100 mg 2 fois par jour chez l'enfant âgé de 12 à 18 ans (poids > 34 kg).

Prescription avec précautions chez : les PVVIH, les personnes âgées > 65 ans, et en cas de diabète, insuffisance hépatique ou rénale sévère, alcoolisme ou toxicomanie.

Eviter la consommation d'aliments riches en tyramine tout au long du traitement (charcuterie, fromages vieillis, etc.).

Contre-indiqué si l'onde QT >500 ms et en cas de grossesse.

Contre-indications absolues : Hypersensibilité à la substance active ou aux excipients, et hypo albuminémie (< 2,8 g/ml).

4.7. Aminosides : Amikacine (Am) - Kanamycine (Km) -Capréomycine (Cm)-Streptomycine (S) :

Effet bactéricide très rapide (moins de 4 h), très peu liés aux protéines plasmatiques, mauvaise diffusion dans le LCR, avec une élimination urinaire (filtration glomérulaire).

Aminosides en perfusion : 5 mg/ml en 1-2 heures.

Posologie en injection IM :

- Pour les personnes âgées de 15 ans et plus : 15 à 20 mg/kg/i pour l'Am sans dépasser 1g, 12 à 18 mg/kg/i pour la S sans dépasser 1g.
- Pour les personnes âgées de 14 ans et moins : 15 à 20 mg/kg pour l'Am sans dépasser 1g, 20 à 40 mg/kg pour la S sans dépasser 1g.

La Cm et la Km ne devraient plus être utilisées pour le traitement des TB-R.

Contre-indications : insuffisance rénale, grossesse, myasthénie, atteinte auditive préexistante, allergie aux aminosides.

4.8. Ethionamide (Eto) - Prothionamide (Pto) :

L'Eto et le Pto sont des antituberculeux bactériostatiques du groupe des thioamides, ces effets secondaires sont principalement gastro-intestinaux, hépatiques avec élévation des transaminases (à surveiller mensuellement) et neuropsychiatriques, avec généralement une meilleure tolérance du Pto par rapport à l'Eto. La posologie usuelle est de 15 à 20mg/kg/j sans dépasser 1g par jour, avec adaptation chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Contre-indications : insuffisance hépatique sévère, grossesse, hypersensibilité.

4.9. Acide Para-Amino Salicylique (PAS) :

Le PAS est un antituberculeux bactériostatique actif uniquement sur les bacilles de Koch (BK),sa posologie est de 8 à 12 g/jour en 2 ou 3 prises.

Le contenu des sachets doit être mélangé à un aliment acide avant d'être administré.

Les effets secondaires principaux sont des troubles digestifs (nausées, vomissements et diarrhées) et des réactions d'hypersensibilité (fréquence de 5 à 10%). Des symptômes d'hypothyroïdie peuvent apparaître à long terme.

Contre-indications : allergie à l'acide acétylsalicylique (Aspirine), insuffisance rénale sévère.

4.10. Isoniazide :

Antibiotique bactéricide, agissant électivement sur les BK, l'isoniazide (INH) à forte dose devrait être ajouté pendant la phase intensive pour ses excellentes propriétés bactéricides, sauf en cas de résistance élevée confirmée à l'isoniazide (principalement double mutation katG et inhA ou délétion du katG).

Après administration orale, le pic de concentration maximale est atteint entre 1 heure et 2 heures après ingestion. Diffusion excellente dans les tissus, les organes, la salive, les crachats, les fèces et dans tous les secteurs interstitiels, cérébro-spinal, péritonéal et pleural, son élimination est par voie urinaire sous forme active et par voie biliaire sous forme métabolisée.

Posologie à forte dose : 10 à 15 mg/kg chez l'adulte et l'enfant de poids supérieur à 34kg. Chez l'enfant de poids inférieur ou égal à 34 kg la posologie à forte dose est de 15 à 20 mg/kg, à associer avec 12.5 mg de Pyridoxine/J si l'âge est inférieur à 5 ans, et à 25 mg de Pyridoxine/j si l'âge est supérieur ou égal à 5 ans.

Contre-indications : insuffisance hépatique sévère, psychose maniaco-dépressive, hypersensibilité à l'INH.

4.11. Pyrazinamide (Z) :

Le Pyrazinamide a une action bactéricide sur les bacilles tuberculeux intracellulaires.

L'espèce Mycobactérie « bovis » et les mycobactéries atypiques lui sont naturellement résistantes.

Résorption rapide et totale, au niveau gastro-intestinal, liaison aux protéines pratiquement nulle. Le pic sérique, obtenu vers la 2ème heure, avec une élimination presque exclusivement rénale, principalement sous forme d'acide pyrazinoïque, la demi-vie du (Z) est d'environ 9 heures.

Contre-indications: hypersensibilité, insuffisance hépatique sévère.

4.12. Ethambutol (E) :

Antibiotique agissant électivement sur les mycobactéries, son absorption digestive est rapide, et le pic plasmatique est atteint au bout de 2 à 3 heures, l'absorption orale est de l'ordre de 75-80%.

L'Ethambutol est éliminé principalement par voie urinaire, dans les 24 premières heures qui suivent l'administration orale (à 80%), la demi-vie d'élimination est de 9 à 12 heures et augmente en cas d'insuffisance rénale.

Contre-indications : névrite optique préexistante quelle que soit l'étiologie, hypersensibilité.

4.13. Les carbapénèmes :

Le méropénème ou l'imipénème/cilastatine sont administrés par voie intraveineuse, ce qui pose des problèmes dans la plupart des pays.

Imipénème/Cilastatine (Ampoule pour injection Intraveineuse contenant 0.5g d'Imipénème et 0.5 g de Cilastatine): 1g/12 h [dosé sur la composante imipénème), soit deux ampoules toutes les 12h.

Méropénème: 1g/8-12H.

Les carbapénèmes doivent être administrées en association avec Amoxicilline/acide clavulanique à la dose de 40 mg/kg/12 h.

**Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech–Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022**

La classification internationale des médicaments de 2ème ligne a été modifiée en 2018 puis révisée une nouvelle fois en juin 2020. Comme présenté dans le tableau X, ces médicaments sont actuellement classés en 3 groupes selon leur degré de priorité d'utilisation dans un traitement de la TB-R.

La posologie usuelle de ces médicaments chez l'adulte et l'enfant est détaillée dans le tableau XI.

Tableau X : Classification des médicaments de 2ème ligne (version juin 2020)[9].

Groupe	Médicament	Abréviation
Groupe A Inclure les 3	Lévofloxacine ou	Lfx
	Moxifloxacine	Mfx
	Bédaquiline	Bdq
	Linézolide	Lzd
Groupe B Inclure 1 ou les 2	Clofazimine	Cfz
	Cyclosérine ou	Cs
	Terizidone	Trd
Groupe C Ajouter pour compléter le régime et quand les médicaments des groupes A et B ne peuvent être utilisés	Ethambutol	E
	Delamanide	Dlm
	Pyrazinamide	Z
	l'imipenème/cilastatine ou	Ipm Cln
	Méropénem	Mpn
	Amikacine (ou Streptomycine)	AM ou S
	Ethionamide ou Prothionamide	Eto Pto
Acide Para–Amino Salicylique	PAS	

Tableau XI : Posologie chez l'adulte et l'enfant [9]

Médicament	Adulte	Enfant
Lévofloxacine	750-1,000 mg/j	15-20 mg/kg/j
Moxifloxacine	400 à (600-800 mg)/j	10-15 mg/kg/j
Bédaquiline	400 mg/j 14 jours puis 200 mg 3 /semaine	>12 ans et >30 kg: dose adulte 6 ans (15-30kg) : moitié dose
Linézolide	600 mg/j	>12 ans: 10 mg/kg /J (300 ou 600 mg) <12 ans: 10-15mg/kg/j selon la tranche de poids
Clofazimine	100 mg/j	2-5 mg/kg/j
Cyclosérine/terizidone	10mg/kg/j (250-750 mg)	15-20 mg/kg/j
Amikacine	15 mg/kg/j 25 mg/kg 3 /semaine	15-20 mg/kg/j
Streptomycine	15 mg/kg/j 25 mg/kg 3 /semaine	15-20 mg/kg/j 25 mg/kg 3/semaine
Délamanide	100 mg 2 fois/j	>35 kg: dose adulte >6 ans et 20-34 kg:50 mgx2/j 3-5 ans et 10-20 kg : 25mgx2/j
Ethambutol	15 mg/kg/(15mg/kg/j)	20-25 mg/kg/j
Pyrazinamide	25-40 mg/kg /j	30-40 mg/kg/j
Ethionamide/Prothionamide	15-20 mg/kg/j	15-20 mg/kg/j
l'imipenème/cilastatine IV	1g 3-4 fois/j	Imipenème 15-25 mg/kg/ 6h
Méropénème	1g x3 /j	20-40 mg/kg x3/j
Clavulanate (amoxicilline- clavulanate)	250 mg x3/j	25 mg/kg x3/j
Acide Para-Amino Salicylique	4 g x 2-3/j	200-300 mg/kg/j en deux prises/jour
Isoniazide dose élevée	15 mg/kg/j	15-20 mg/kg/j
Isoniazide dose moyenne	10 mg/kg/j	10-15 mg/kg/j

5. Durée du traitement:

Le choix entre un traitement de courte ou de longue durée repose sur les résultats des phénotypiques ou génotypiques, du terrain (contre-indication, urgence de traiter avant de recevoir le résultat) et de la disponibilité des médicaments du traitement court pour toute la durée de la prise en charge [9].

Généralement un patient sous traitement court peut passer à un traitement long si c'est nécessaire. Par contre un patient sous traitement long ne peut basculer vers un traitement court que s'il a été traité moins de 1 mois [9].

5.1. Traitement court :

En règle générale, la durée de traitement est de 9 à 12 mois avec une phase initiale pouvant aller de 4 à 6 mois.

Il est également intéressant de noter que des études cliniques ont permis de tester un traitement efficace sur une durée de 6 mois seulement. Toutefois ce régime connu sous l'acronyme Bpal (bédaquiline, prétomanide et linézolide) ne doit être utilisé que dans un contexte de recherche opérationnelle et nécessite un recul clinique plus long pour pouvoir être adopté de manière conventionnelle[9].

5.2. Traitement long [9] :

Le traitement long doit totaliser une durée de 18-20 mois ou de 15-17 mois après conversion des cultures chez la majorité des patients. Cette durée peut être modifiée en fonction de la réponse au traitement.

Chez les patients TB MR/RR sous traitement long avec Amikacine ou Streptomycine, une phase intensive initiale de 6 à 7 mois est généralement recommandée, cette durée peut être modifiée en fonction de la réponse au traitement. L'agent injectable sera administré 6 jours sur 7 durant les 4 premiers mois et à raison de 3 jours sur 7 au-delà.

Pour les patients avec culture négative au départ ou présentant une tuberculose extra pulmonaire, il faut 18–20 mois de traitement et se baser sur la clinique et l'imagerie pour évaluer l'efficacité du traitement.

Pour les cas de tuberculose extensive, la durée du traitement doit tenir compte de la réponse au traitement et des facteurs de risque d'échec et de rechute.

II. Profil épidémiologique et clinique :

1. Age :

Dans notre série, la moyenne d'âge était de 36 ans avec des extrêmes allant de 14 à 76 ans, la tranche d'âge comprise entre 20 ans et 40 ans était la plus touchée (58,67%). Nos résultats sont comparables à celui de M.Elmghari[13], et M.Paz [14] où l'âge moyen était de 36 ans.

En effet, les études réalisées par S.Baina [6], S. Jridi[15] et M.Elhamdouni [16] ont rapportés respectivement une moyenne d'âge de 35, 35,4 et 35,5 ceci rejoint les données de notre série qui a rapporté une moyenne d'âge de 36 ans.

Tandis qu'une étude chinoise réalisée par Eric Leungen a rapporté une moyenne d'âge plus élevée de 46 ans, ceci peut être dû au vieillissement de la population chinoise[17]. une moyenne d'âge élevée de 44,9 ans aussi rapportée par Cheng [18].

Malgré la prédominance de la tranche d'âge de 20 à 40 ans dans notre étude l'âge n'est pas statistiquement significatif ($P=0,87$).

Nous apportons dans ce tableau XII comparatif la moyenne d'âge des patients de notre série et des séries de la littérature.

Tableau XII : Tableau comparatif des différentes séries selon la moyenne d'âge.

Série	Année	Nombre de cas	Pays	Moyenne d'âge
Notre série	2012-2022	75	Maroc	36
S.Baina [6]	2011-2013	74	Maroc	35
S. Jridi [15]	2015-2016	74	Maroc	35,4
M.Elhamdouni [16]	2014-2016	101	Maroc	35,5
M.Elmghari [13]	2012-2016	16	Maroc	36
Eric Leung [17]	1997-2006	270	China	46
M. Paz [14]	2006-2016	22	France	36
B. Larbani [19]	2008-2018	23	Algérie	37
T.A.S. Adambounou [20]	2007-2015	1021	Togo	33,24

2. Sexe :

Concernant notre étude, 65% de nos patients étaient de sexe masculin, avec un sexe ratio H/F de 1,9. Ceci concorde avec les données de la littérature en effet de nombreuses études montrent une prépondérance masculine.

Les résultats des études menées respectivement par S.Jridi [15], M.Elhamdouni [16] et M.Elmghari [13] retrouvent respectivement une prédominance masculine de 75%, 71,3%, 62,5%. Ainsi les proportions rapportés par d'autres auteurs [17] [14].

Au Maroc, les études menées dans différentes villes ont également prouvé que la tuberculose multirésistante était plus fréquente chez les hommes. En effet, selon la série de S.Baina à Rabat, 85% des patients atteints d'une tuberculose multirésistante étaient de sexe masculin [6]. Les résultats étaient similaires à une étude menée à Marrakech, portant sur 8 patients selon laquelle 87,5% des patients inclus étaient des hommes [21].

Selon une étude récente effectuée au CHU de Rabat les hommes représentaient 76,2% [22]. Cette nette prédominance masculine est le fait de leur plus grande mobilité les prédisposant à la contamination

**Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech-Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022**

Les séries de J.R. Rakotomizao [23] en Madagascar, de S. Greffe [24] en France retrouvent les mêmes résultats avec un sexe ratio H/F de 3.

Dans la série de T.A.S. Adambounou à TOGO une prédominance masculine a été notée avec un sex-ratio de 2 hommes pour une femme[20].

Contrairement aux données de la littérature, une étude effectuée au Centre Antituberculeux (CAT) de Brazzaville à Congo est caractérisée par une légère prédominance féminine (7F/6H). Ce qui est une étude plus large pourrait peut-être basculer les tendances[25].

Notre étude statistique montre que le genre n'influence pas le résultat du traitement de la TB-MR (P=0,96).

Nous apportons dans ce tableau comparatif XIII le sex-ratio de notre série et des séries de la littérature.

Tableau XIII : Tableau comparatif des différentes séries selon le sexe ratio.

Série	Pays	Homme%	Femme%	Sex-ratio
Notre série	Maroc	65%	35%	1,88
S.Baina [6]	Maroc	85%	15%	5,72
S. Jridi [15]	Maroc	75,6%	24,4%	3,89
M.Elhamdouni [16]	Maroc	71,3%	28,7%	2,48
M.Elmgari [13]	Maroc	62,5%	37,5%	1,66
Eric Leung [17]	China	69,6%	30,4%	2,29
M.Paz [14]	France	59%	41%	1,44
J.r. Rakotomizao [23]	Madagascar	75%	25%	3
S.Greffe [24]	France	75%	25%	3
F.Okemba-okombi [25]	Congo	46,6%	53,8%	0,85
Yuanbo lan [26]	China	62,8%	32,5%	1,68

3. État matrimonial :

Dans notre étude, la tuberculose multirésistante prédomine chez les sujets mariés dans 49,33% des cas, les célibataires viennent en seconde position avec un pourcentage de 46,67%.

Au Maroc, les études menées par S.Baina [6] et M.Elhamdouni [16] ont également prouvé une prédominance chez les mariés avec un taux respectivement de 51% et 44,5%.

Selon une étude récente menée à Pakistan sur une période de 2 ans, sur 179 patients atteints de tuberculose multirésistante, 48,6% étaient mariés contre 25,75 des célibataires [27].

A Zimbabwe, selon une étude publiée en 2022, sur une série de 129 patients atteints de la tuberculose multirésistante, 54 étaient mariés soit un pourcentage de 41,86% [29].

Ces chiffres traduisent que la charge familiale lourde, associée à un niveau socio-économique bas, constituent un lit favorable à l'éclosion de la maladie.

Tableau XIV : Tableau comparatif des différentes séries selon l'état matrimonial.

Série	Pays	Mariés%	Célibataires%
Notre série	Maroc	49,33%	46,67%
S.Baina [6]	Maroc	51%	43%
M.Elhamdouni [16]	Maroc	44,5%	40,6%
H. Mugauri [29]	Zimbabwe	41,86%	21,71%
M. Atif [27]	Pakistan	48,6%	25,7%

4. Niveau d'instruction :

Dans notre série le niveau d'instruction secondaire représentait 40% des cas, contre 48% pour le niveau primaire, et les analphabètes.

Selon la série de S.Baina 47% des patients étaient analphabétiques ou ayant un niveau d'instruction primaire. Ces données sont d'autant plus inquiétantes, et la prise en charge du traitement antituberculeux nécessitant des explications et une éducation suffisante et peuvent constituer un véritable handicap à l'observance du traitement [6].

H. Mugauri a mené une étude épidémiologique sur 129 patients, 77,52% des cas ont un niveau secondaire [29].

A Tunisie une étude récente faite par M.Ferchichi sur 140 patients, 75% des patients étaient analphabètes ou avaient un niveau d'instruction primaire [30].

A partir d'une étude menée en Pakistan, 43,6% des patients atteints d'une tuberculose multirésistante étaient analphabètes [27].

Notre étude statistique montre que le niveau d'instruction n'influence pas le résultat du traitement de la TB-MR ($P=0,81$).

Tableau XV : Tableau comparatif des différentes séries selon l'état d'instruction.

Série	Pays	Analphabètes	Primaire	Secondaire	Étude universitaire
Notre série	Maroc	17,33%	30,67%	40%	12%
S.Baina [6]	Maroc	5%	42%	48%	5%
H. Mugauri [29]	Zimbabwe	10,08%	0%	77,52%	12,40%
M. Atif [27]	Pakistan	43,6%	18,4%	6,1%	3,4%

5. Origine géographique :

Concernant notre étude, 69,33% des patients ont issus d'un milieu urbain contre 30,67% des patients qui sont d'origine rurale. Nos résultats sont comparables au celui de H.Jeong à Corée du Sud [31].

Contrairement aux données de la littérature, une étude menée à Pakistan 80,4% des patients sont issus d'un milieu rural [27].

S.Elhamdouni a mené une étude observationnelle et prospective sur une période de 2 ans à la région de Rabat–Salé–Kénitra, 79,2% sont provenu d'un milieu urbain [16].

Ahui rapporte que la plupart des patients résidaient dans les grandes villes, dans 75% des cas [32].

Les résultats de notre étude statistique révèlent que l'origine géographique ($P=0,94$) n'influence pas le résultat thérapeutique.

Tableau XVI : Tableau comparatif des différentes séries selon l'origine géographique.

Série	Pays	Urbain%	Rural%
Notre série	Maroc	69,33%	30,67%
M.Elhamdouni [16]	Maroc	79,2%	20,8%
H.Eol Jeong [31]	Corée du Sud	69,7%	30,3%
M. Atif [27]	Pakistan	19,6%	80,4%

6. Profession :

Dans notre étude les sujets sans professions représentaient 61,33% de l'ensemble des cas, les autres professions et activités représentaient 38,67%.

Selon une étude menée en Guinée, les catégories socio- professionnelles les plus touchées ont été les professions libérales, les étudiants avec une fréquence respectivement 37,73% et 30,1% [32].

Au Maroc, les études menées ont également prouvé que la tuberculose multirésistante était plus fréquente chez les patients sans profession. En effet, selon la série de S.Baina à Rabat, 58% des patients étaient sans profession [6]. Les résultats étaient similaires à l'étude de M.Elhamdouni en 2019, portant sur 101 patients, selon laquelle 49,5% des patients inclus étaient sans profession [16].

Dans une étude menée en Côte d'Ivoire, Ahi rapporte que les étudiants représentaient la tranche socio-professionnelle la plus touchée avec 37,5% des patients [32].

Selon Greffe la plupart des patients avaient une situation sociale précaire et 73% étaient sans emploi [24].

Dans notre analyse statistique, la profession influence le résultat thérapeutique ($P=0,037$), en effet Le taux de guérison est plus fréquent chez les patients sans profession, tandis que le taux de décès et d'échec est plus important chez les patients avec profession

Tableau XVII : Tableau comparatif des différentes séries selon la profession.

Série	Pays	Sans profession%	Avec professions%
Notre série	Maroc	69,33%	30,67%
S.Baina [6]	Maroc	58%	42%
M.Elhamdouni [16]	Maroc	49,5%	23,8%
S. Greffe [24]	France	73%	26%
M. Atif [27]	Pakistan	48,6%	48,1%

7. Niveau socio-économique:

Dans notre étude 65,33%, des patients étaient de bas niveau socio-économique et 21,33% étaient de niveau socio-économique moyen.

Dans l'étude de S.Baina la plupart des patients avaient une situation sociale précaire et 58% étaient sans emploi [6].

Les résultats des études menées en France par Greffe [24] et en Algérie par Nacef [34] montrent que leurs patients avaient une situation sociale précaire et présentent respectivement 69% et 65% des patients étaient sans emploi ou avec un emploi instable non déclaré.

Dans une autre étude rétrospective faite par H.Serhane au centre de diagnostic de tuberculose et des maladies respiratoires de Marrakech entre janvier 2004 et juillet 2013 tous les patients avaient un bas niveau socio-économique [21].

Ces caractéristiques de population atteinte de tuberculose multirésistante sont rapportées par plusieurs auteurs [35] [36].

Les résultats de notre étude statistique révèlent que le niveau socio-économique ($P=0,16$) n'influence pas le résultat thérapeutique.

8. Les antécédents :

8.1. HIV :

Dans notre série 6,67% patients ont été suivis pour VIH. Ce pourcentage est inférieur par rapport aux données de la littérature.

Dans l'étude de Adambounou seul un patient était VIH-positif sous antirétroviraux [20]. Les résultats des études menées par S.Baina [6] et de J.Achrane [22] retrouvent une prévalence de la sérologie VIH avec TB MR de 9%.

M.Paz [14] rapporte à travers une étude menée au France que 18,2% des patients avaient une sérologie positive pour le VIH.

**Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech–Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022**

Une étude de G.Diriba à Ethiopia publiée en 2022,9,3% des patients avaient une sérologie VIH positive [36].

Plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que d'être VIH positif constitue un facteur d'acquisition d'une MDR–TB [38][39][40]. D'autres nient l'influence du statut sérologique sur la recrudescence de cet évènement [41][42].

Le statut VIH influence les résultats thérapeutiques de la tuberculose multirésistante (P=0,019), en effet le taux de mortalité est plus important chez les sujets HIV positifs.

Tableau XIII : Tableau comparatif des différentes séries selon la sérologie VIH.

Série	Pays	HIV positif%	HIV négatif%
Notre série	Maroc	6,67%	93,33%
S.Baina [6]	Maroc	9%	91%
J.Achrane [22]	Maroc	9%	91%
M. Paz [14]	France	18%	81,8%
S. Adambounou [20]	Togo	18%	82%
S. Greffe [24]	France	19%	81%
G.Diriba [36]	Ethiopia	9,3%	36,2%

8.2. Autres antécédents médicaux :

Dans notre étude le diabète était la tare la plus fréquemment associée à la tuberculose multirésistante chez 16% des patients, suivie par des pathologies psychiatriques chez 5% des patients. Ces résultats sont similaires aux données de littérature, en effet les études menés par Leung [17] en Hong Kong et Mugauri [29] en Zimbabwe retrouvent respectivement 17,4% et 17,9% des patients diabétiques.

Les résultats des études menées respectivement par S.Baina [6] et J.Achrane [22] retrouvent respectivement 5% et 7% des patients diabétiques, et la schizophrénie était enregistrée chez 3% des cas.

Selon une étude rétrospective faite par S.Jridi des dossiers des patients au service de pneumologie de l'hôpital Moulay Youssef de Rabat entre janvier 2015 et juillet 2016, 14,8% des patients étaient diabétiques [15].

A Tunisie une étude menée par M.Ferchichi sur une durée de 19 ans. Le diabète était la comorbidité la plus fréquente enregistrée chez 24% des cas [30].

A Algérie une étude réalisée par B. Larbani. 21% des cas sont diabétiques, trois cas traités pour hépatite virale C, 2 cas HTA [19].

Dans une étude publiée à Corée du Sud récemment en 2022, les principaux antécédents médicaux étaient le diabète chez 26,6% des cas et l'asthme chez 19,4% des cas [31].

Mdivani et Ferrara ont considéré le diabète comme facteur de risque de la multirésistance [43] [39].

Dans notre étude, le diabète n'influence pas le résultat thérapeutique ($P=0,63$).

8.3. Antécédents toxiques :

Dans notre étude le tabagisme a été retrouvé chez 37% des cas, par ailleurs l'alcoolisme a été retrouvé chez 8% des cas, et l'association tabac et alcool chez 8% des patients. Ces résultats sont proches de ceux de M.Elhamdouni [16] à Rabat et Atif [27] à Pakistan avec un pourcentage de tabagisme respectivement de 31,7% et 30,7%.

Le tabagisme a été retrouvé chez 46% des cas, l'alcoolisme chez 11%, le cannabis chez 15% des cas et l'association tabac et alcool chez 10% des patients [6].

Dans la série de J. Achrane 48% des patients étaient tabagiques, 12% étaient alcooliques et l'association tabac-cannabis était retrouvée chez 14% des cas [22].

A Tunisie la série de M.Ferchichi inclut 140 patients, 76% des cas étaient tabagiques [30].

**Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech–Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022**

La relation entre le tabagisme et la multirésistance reste à l'heure actuelle discutée . Hadoussa a montré que le tabagisme est un facteur associé à la résistance aux antituberculeux et il joue un rôle aggravant puisque les grands tabagiques multirésistants ont présenté plus de complications [44].

Barroso confirme que le tabagisme augmente le risque d'infection de MDR–TB [44]. Cependant, l'étude effectuée par Pair et Ruey à Tai wan n'a pas trouvé une relation significative entre le tabac et la multirésistance [41].

Plusieurs auteurs ont montré que l'alcoolisme fait partie des facteurs de risque de MDR–TB [46][44]. Les éthyliques seraient généralement inobservants à leurs traitements , ce qui favorise le développement des résistances. L'alcoolisme est un facteur de réactivation de la tuberculose et de sélection des mutants résistants [44].

Dans notre série, les habitudes toxiques ne sont pas statistiquement significatives : tabac (P=0,12), alcool (P=0,15).

Tableau XIX : Tableau comparatif des différentes séries selon les antécédents toxiques.

Série	Pays	Tabac%	Alcool%
Notre série	Maroc	37%	8%
S.Baina [6]	Maroc	46%	11%
M.Elhamdouni [16]	Maroc	31,7%	-
J. Achrane [22]	Maroc	48%	12%
H. Serhane [21]	Maroc	25%	-
M.Ferchichi [30]	Tunisie	76%	-
H. Mugauri [29]	Zimbabwe	20,15%	31,78%
M.Atif [27]	Pakistan	30,7%	-

8.4. Antécédents de la tuberculose :

Dans notre étude 78,67% des patients avaient un antécédent personnel de tuberculose dont 93,22% ayant reçu comme traitement le schéma 2RHZE/4RH, les résultats du traitement antérieur étaient caractérisés par l'échec chez 38,89% des patients, 15,25% des rechutes et 15,25% d'abandon du traitement.

Nos résultats sont similaires à ceux de S.Baina ou 80% des patients avaient déjà reçu un traitement antérieur. Les protocoles thérapeutiques étaient représentés par SRHZE chez 47%, KOZET chez 33%, RHZE chez 15% et RHZ chez un seul patient [6].

Selon S.Jridi 89,2% des patients étaient déjà traité pour tuberculose pulmonaire TPM+, l'échec thérapeutique était retrouvé chez 40,5% des patients, et une rechute au moins une fois a été retrouvé dans 51,3% des patients [15].

Dans la quasi-totalité des séries il s'agit d'une résistance secondaire, en effet au moins deux épisodes de tuberculose étaient retrouvés dans 14 cas (11 cas d'échec thérapeutique, trois cas de rechute et un cas de reprise après abandon) avec seulement un seul cas de résistance primaire [13].

Une étude rétrospective descriptive sur dossiers des patients portant sur une période de 9 ans, de 2007 à 2015, dans les unités de la prise en charge nationale de la tuberculose multirésistante à Togo, 1021 ont été dépistés pour la MDR -TB, dont 921 patients soit 90% en retraitement et 100 nouveaux cas [20].

Dans la série de J.Achrane seulement 9% des patients étaient des nouveaux cas, la rechute est rencontrée chez 37,2% des cas, l'échec thérapeutique au cours des traitements antérieurs dans 32,1% des cas, et l'abandon de traitement antibacillaire chez 18% des cas [22].

Une étude réalisé à un grand hôpital du Guizhou à La Chine, 4,4% des nouveaux cas de tuberculose et 44,1% des cas de tuberculose déjà traités étaient des cas de tuberculose multirésistante/résistante à la rifampicine [26].

Contrairement aux données de la littérature, S.Greffe avait montré qu'il s'agissait d'une résistance primaire (pas d'antécédent de traitement antituberculeux) chez 75% des patients [24].

Une étude rétrospective portant sur l'analyse des dossiers de patients traités pour une tuberculose multirésistante dans le service de pneumologie du centre hospitalier universitaire de Cocody à Abidjan en Côte d'Ivoire. Tous les patients avaient un antécédent de tuberculose [35].

Toutes les études s'accordent à dire que la notion de traitement antérieur de la tuberculose est un facteur prédictif de la multirésistance. La relation entre l'éclosion de la TB multirésistantes et le traitement antérieur est forte comme le montrent plusieurs auteurs [34] [46] [47].

Dans notre analyse statistique, les résultats du traitement antérieur influence le résultat thérapeutique ($P=0,010$). Les résultats thérapeutiques des patients qui ont abandonnés leur traitement initial sont caractérisés surtout par le décès des patients.

9. Signes généraux et fonctionnels :

Dans notre étude l'altération de l'état général était le principal signe général observé chez 74,67% des patients, et la toux était le principal signe fonctionnel observé chez 80% des cas, associée à des expectorations dans 60% des cas. Ces données sont similaires aux résultats de H. Serhane dominés par l'altération de l'état général dans 100% des cas, l'hémoptysie était retrouvée dans 82% des cas et la toux productive dans 74% [21].

S.Baina rapporte dans sa série la présence du fièvre non chiffrée accompagnée de sueurs nocturnes dans 44% des cas, un amaigrissement dans 47% des cas, une toux chronique avec des expectorations dans 52% des cas et des épisodes d'hémoptysie et une asthénie ont été rapportés respectivement par 23% et 41% des patients [6].

Dans l'étude de S.Jridi les signes fonctionnels étaient prédominés par la toux dans 67,5% des cas [15].

Selon Horo les signes et les symptômes évocateurs de TB-MR sont semblables à ceux des patients atteints de tuberculose pharmacosensible [34]. En effet M Avendano rapporte que tous les patients présentaient une toux productive [48].

Tous les patients présentaient une toux productive, AEG et dyspnée selon Okombi, suivie par la fièvre chez 38,5% des cas [25].

Dans l'étude de Nacef, l'hémoptysie représentait le symptôme le plus fréquent alors que dans notre série elle ne représentait que 18,67% [33].

III. Profil paraclinique :

1. Imagerie thoracique :

Dans notre étude, les lésions radiographiques étaient bilatérales dans 31,43% des cas prédominaient par des infiltrats dans 63% des cas, opacité excavée chez 35% des cas, des lésions radiologiques associées dans 26,67% des cas et des épanchements pleuraux dans 5% des cas.

Dans une étude de S. Jridi du profil radiologique des patients porteurs de tuberculose multirésistante les lésions radiologiques étaient bilatérales dans la majorité des cas, soit 66,3%, avec une prédominance des lésions excavées dans 48,6% des cas, suivi des infiltrats hilo-apicales dans 27% des cas, des opacités nodulaires et micronodulaires dans 25,7%, des images aréolaires dans 21,6%, une dystrophie bulleuse dans 14,8% des cas, des opacités d'allure alvéolaire dans 13,5% des cas, un pneumothorax ainsi qu'une pleurésie ont été retrouvés chez 9,4% et 8,1% des patients respectivement, avec la possibilité de l'existence de plusieurs lésions radiologique chez le même patient [15].

H. Serhane [21] et Ahui [31] ont rapportés respectivement 80% et 75% de lésions cavitaires, chez Ahui Les lésions étaient bilatérales chez 7 des 8 patients soit 87,5%, associées à des infiltrats dans 25% des cas.

**Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech-Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022**

Dans les séries de M. Paz [14] et de M. Rodriguez [49] les excavations représentaient respectivement 31,8% et 44,3%. En revanche dans une série menée à Thaïlande ne représente que 9,1%, avec des infiltrats dans 75,5% des cas [50].

Dans une étude au niveau du centre Antituberculeux (CAT) de Brazzaville à Congo, les lésions parenchymateuses prédominantes étaient faites d'associations de cavernes et infiltrats dans 84,6% des cas, les cavernes seules dans 15,4% des cas, L'atteinte pleurale représentait la principale lésion associée 7,7% des cas, et dans 84,6% les lésions étaient bilatérales [25].

Dans la série de S.Baina la radiographie thoracique avait montrée des opacités associées à des excavations dans 36% des cas, des opacités dans 35% des cas et des excavations dans 11%,les lésions radiologiques étaient bilatérales dans 58% des cas [6].

Dans des séries réalisées à Corée de sud [51] et à l'Espagne [47], l'imagerie radiologique était dominée par des lésions cavitaires chez 86% et 64% des cas.

Tableau XX : Tableau comparatif des différentes séries selon les lésions radiologiques.

Série	Cavitation	Infiltrats	Épanchement pleurale	Lésions associées
Notre étude	35%	63%	5%	27%
S.Baina [6]	11%	35%	–	36%
S. Jridi [15]	48,6%	27%	8,1%	–
M. Ahui [31]	75%	25%	–	–
T. Watthananukul [50]	9,1%	75,5%	–	–
FH. Okombi [25]	15,4%	–	7,7%	84,6%
M. Paz [14]	31,8%	54,5%	13,6%	–

2. Microbiologie :

Tous nos patients ont bénéficié de prélèvement bactériologique pour la confirmation du diagnostic, chez 92% des cas le prélèvement était des expectorations.

2.1. Examen direct du BK :

L'examen direct des prélèvements en microscopie est l'examen le plus accessible pour le diagnostic de la tuberculose. Il identifie les cas contagieux mais elle n'identifie pas la tuberculose résistante. Cependant, sa réalisation est préconisée en plus du test Xpert pour évaluer la charge bacillaire . Il s'agit d'examiner au microscope un frottis du crachat du malade coloré par la méthode de Ziehl –Neelsen ou à l'auramine pour la microscopie à fluorescence (LED)(Figure 35) [5]. C'est un examen peu coûteux et rapide et le délai d'obtention des résultats des microscopies ne devrait pas être supérieur à 48 heures [6].

L'examen direct a été fait chez 92% de cas, la tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+) a été retrouvée chez 58,66% des patients. La tuberculose pulmonaire à microscopie négative (TPM-) a été retrouvée chez 33,33% patients.

Au Maroc, S.Baina [6] et M. Elhamdouni [16] ont respectivement trouvé que la recherche de BK à l'examen direct était positive chez 100% et 81,2% des patients, rejoignant ainsi les résultats retrouvés dans les études de K.Horo [34] au Côte d'Ivoire et R.Vázquez–Gallardo [52] qui ont rapportés un taux de 97,5% et 79,31%.

En outre deux études menées en Corée de sud trouve un examen direct positive dans 40,7% et 29,7% [53] [51].

Dans une étude publiée à Thaïlande par T. Watthananukul l'examen direct objective des BK dans 50% des cas [50].

Au service spécialisé en TB en milieu hospitalier de l'Ontario à USA tous les patients présentaient des frottis d'expectorations positifs à l'égard des bacilles acido-résistants [48].

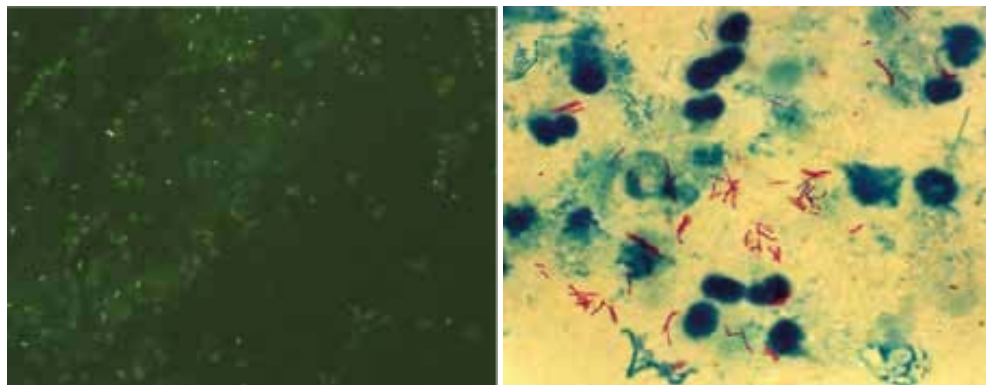


Figure 36 : Des bacilles de M. Tuberculosis repérés par méthode de Ziehl–Neelsen (droite) et méthode à l'auramine(gauche) [5].

2.2. Test GeneXpert MTB/RR :

Le test « Gene Xpert MTB/RIF » est un test de diagnostic automatisé qui peut identifier M. tuberculosis et la résistance à la rifampicine (RR) par amplification des acides nucléiques. Les résultats sont obtenus directement à partir des expectorations en moins de 2 heures. Le test Xpert est un test de diagnostic pour la tuberculose résistante. Cependant, il n'a pas d'utilité pour le suivi des malades étant donné qu'il révèle la présence du matériel génétique qui pourrait être présent même après la guérison du malade (bacilles morts) [5].

Le test Xpert donne les six résultats suivants, mutuellement exclusifs : «MTB non détecté» ; « MTB détecté » (élevé, moyen, faible ou très faible) avec résistance à la rifampicine détectée (RR), ou résistance à la rifampicine non détectée (RS) ; « indéterminé » ; « aucun résultat » ; « erreur » ; ou « résultat invalide ».

Dans notre étude le test GeneXpert MTB/RIF a été fait chez 76% cas et s'est révélé positif avec résistance à la Rifampicine chez tous les patients. Ces résultats sont similaires aux données de littérature, en effet les études menés par S.Jridi [54] et Adambounou [20] retrouvent respectivement que le test GeneXpert a été utilisé pour le diagnostic chez 73% et 70% des patients.

Selon le guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante de l'union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires le test Xpert doit être fait en priorité pour tout patient à frottis positif qui a déjà reçu un traitement antituberculeux et chez les contacts connus des patients TB–RR [5].

A ce titre, le test Gene Xpert MTB/RIF est fortement recommandé par l'OMS comme test de diagnostic initial chez les patients suspects de TB–MR. C'est un test de diagnostic moléculaire entièrement automatisé. Il détecte simultanément le complexe *tuberculosis* et la résistance à la rifampicine et fournit des résultats précis en moins de deux heures permettant d'instaurer le même jour un traitement approprié au patient [3].

Dans l'étude de S.Baina le test GeneXpert n'a été réalisé que chez 6 patients objectivant une résistance à la Rifampicine[6].

2.3. Culture :

La culture requiert une importance particulière dans la prise en charge des TB MR contribuant ainsi au diagnostic positif de la tuberculose et à la surveillance de l'évolution des malades sous traitement permettant ainsi de prendre des décisions pour la poursuite ou à l'arrêt de l'antibiothérapie [6].

La culture en milieu solide est plus sensible que la culture automatisée en milieu liquide pour la détection de la résistance à la rifampicine, elle est moins coûteuse que la culture en milieu liquide et le risque de contamination du personnel est moindre. Elle détecte la croissance des bacilles même en petit nombre et permet la réalisation des antibiogrammes ou tests de sensibilité (TDS) qui identifient les résistances aux antituberculeux. Les médicaments testés sont la rifampicine et l'isoniazide pour la première ligne, les ISL et les FQs pour la deuxième ligne. Le test permet de distinguer les résistances aux FQs de bas et de haut niveau. La croissance des bacilles est lente et entraîne de longs délais d'attente (jusqu'à 2 mois pour que la culture soit déclarée négative) [5].

La culture en milieu liquide en système automatisé détecte la consommation d'oxygène des bacilles, Les résultats sont obtenus en 3 à 14 jours (mais parfois jusqu'à 6 semaines) [5].

Dans notre série la culture a été faite chez 69,33% des patients et s'est révélée positive chez 53,33% des cas.

Le diagnostic définitif de la tuberculose multirésistante repose sur l'identification de *M. tuberculosis* en culture et la démonstration de la résistance du bacille à l'isoniazide et à la rifampicine [3].

Selon S.Baina la culture était réalisée chez 62% des patients, cette dernière était positive chez tous les patients [6].

Dans la série de K.Horo à propos de 81 patients suivis en Côte d'Ivoire la prescription de la culture n'était pas faite dans 53,1% des cas. Lorsqu'elle était faite, 24,7% des patients ne la réalisaient pas. Sur les 18 cultures réalisées, 16 sont revenues positives à *Mycobacterium tuberculosis* [34].

2.4. Tests de sensibilité aux antituberculeux (TDS) :

Le diagnostic de la résistance est finalement confirmé par les tests de sensibilité effectués à partir des cultures qui imposent un délai d'attente qui varie de 10 à 15 jours (milieu liquide) jusqu'à 12 semaines (milieu solide). Les méthodes moléculaires, qui se sont développées ces dernières années, permettent en revanche d'avoir un résultat en quelques heures assurant ainsi une détection précoce et fiable de la multirésistance. Ces méthodes permettent de détecter des mutations au niveau des gènes impliqués dans la résistance aux principaux antituberculeux [3].

Dans notre étude le test de sensibilité de 1^{er} ligne était réalisé chez tous les patients, il a révélé la résistance à la rifampicine chez tous les patients, la résistance à RH chez 67% des cas, la résistance à RHS chez 12% des cas et la résistance à RHSE chez 5% des patients, le test de sensibilité de 2^{ème} ligne était réalisé chez 72%, il a révélé une TB pré-UR chez 9,33% des cas, et une TB-UR chez 8% des cas.

Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech-Safi : étude rétrospective de 2012 à 2022

Dans l'étude de S.Baina le test de sensibilité était réalisé chez tous les patients selon la méthode indirecte après culture sur milieu spécifique de Lohenstein-Jensen. La résistance à RH était retrouvée chez 22% des cas, La résistance à RHS était retrouvée chez 18% des cas, La résistance à RHSE était retrouvée chez 12% des cas [6].

Une étude rétrospective des dossiers des patients tuberculeux multirésistants colligés au service de phthisiologie de l'hôpital Moulay Youssef de Rabat entre janvier 2015 et juillet 2016, les malades étaient multirésistants dans 67,5% des cas et ultrarésistants dans 25,6% des cas [15].

Les tests de sensibilité de la série de M.El hamdouni ont objectivé une TB-MR chez 73,3% des cas, TB-RR chez 24,75% et TB pré-UR chez 1% des cas [16].

Selon J. Achrane les tests de sensibilité aux antituberculeux ont révélé une résistance à la rifampicine dans 99,1% puis à l'isoniazide dans 47,6%, à l'éthambutol dans 13,8% et à la pyrazinamide dans 3,7%. Parmi ces patients 5,44% ont été diagnostiqués pré-XDR et 8,16% des patients diagnostiqués XDR [22].

Dans l'étude de S.Greffe sur la prise en charge de la tuberculose multirésistante dans trois hôpitaux français menée sur 16 patients, concernant les antituberculeux de première ligne, 12 cas étaient infectés par une souche résistante uniquement aux deux antituberculeux majeurs (isoniazide et rifampicine), trois cas par une souche résistante à trois agents (isoniazide et rifampicine, et éthambutol ou pyrazinamide), un cas par une souche résistante aux quatre agents (isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide). Pour les autres antituberculeux toutes les souches étaient sensibles aux autres aminosides, et aucun patient n'avait de souche résistante aux fluoroquinolones [24].

Une étude transversale et descriptive étalée sur une période de 26 mois au niveau du centre Antituberculeux de Brazzaville à Congo, toutes les souches testées étaient résistantes à l'isoniazide, le taux de la multirésistance était de 95,5% [25].

Dans notre étude, les résultats du traitement ne varient pas selon les résultats de l'antibiogramme ($P=0,86$).

IV. Prise en charge thérapeutique :

Le traitement de la tuberculose multirésistante se base actuellement sur les recommandations des experts de l'organisation mondiale de la santé (OMS). La prise en charge médicale et psychosociale des patients tuberculeux doit se faire dans tous les cas dans des services spécialisés [3].

L'évolution de la tuberculose multirésistante traitée est moins favorable que celle de la tuberculose à germe sensible et dépend en grande partie de la durée du traitement et de la qualité du suivi et de la prise en charge [3].

La gestion de l'observance est primordiale dans la prise en charge de la tuberculose pharmaco-résistante permettant ainsi de réduire les perdus de vue et d'augmenter le taux de guérison, encore plus si on utilise les nouveaux médicaments proposés par l'organisation mondiale de la santé [3].

Il est important de suivre régulièrement les patients traités, de les encourager et de les motiver pour garantir l'observance du traitement et la guérison. L'administration du traitement sous observation directe (TOD), le soutien et l'éducation du patient, l'information de la famille, ainsi qu'une prise en charge rapide et efficace des effets indésirables des médicaments sont les éléments clés pour la réussite du traitement [3].

Le traitement de la tuberculose multirésistante n'est pas standardisé, chaque pays devrait concevoir une stratégie thérapeutique appropriée en fonction des données disponibles de la surveillance de la pharmacorésistance et de la fréquence de l'utilisation des antituberculeux dans le pays. Cependant, le traitement doit répondre à certaines règles générales en particulier l'utilisation d'un agent injectable et d'une fluoroquinolone qui constituent la base du schéma thérapeutique [3].

Le schéma thérapeutique va dépendre dans tous les cas des antécédents de tuberculose des patients, pour les nouveaux cas de TB-MR, le traitement comprendra deux phases, une phase d'attaque utilisant cinq médicaments (pyrazinamide, amikacine, lévofloxacine, cyclosérine et éthionamide) associées à la vitamine B6 pour prévenir les effets indésirables sur le système nerveux central (troubles neurologiques et psychiatriques). La durée de cette phase est de huit mois et d'au moins quatre mois après la conversion de la culture, et une phase d'entretien où seul l'agent injectable est arrêté, la durée minimale du traitement est de 18 mois après la conversion de la culture, soit une durée totale de 20 mois en moyenne [3]

Dans notre série les patients ont reçus plusieurs protocoles thérapeutiques, 6 Km-Mfx-Cfz-E-Z-H-Eto/5 Mfx-Cfz-E-Z vit B6 dans 25% des cas, 6 Bdq-Cfz-Lfx-Lzd-Cs-Z/14 Cfz-Lfx-Cs-Z vit B6 dans 16% des cas, 8 Km-Lfx-Eto-Cs-Z-E /16 Lfx-Eto-Cs-Z-E vit B6 dans 15% des cas, le reste des patients (28%) ont reçus d'autres types du traitement, le traitement de courte durée était le plus utilisé chez 40% des cas, les mêmes résultats ont été rapportés par Adambounou au Togo ou le protocole utilisé était le régime court d'une durée de 9 mois [20].68% de nos patients avaient une bonne observance thérapeutique.

Dans la série de S.Baina les patients ont reçu plusieurs protocoles thérapeutiques dont Cm-Cs-Lfx- PAS-Vit B6 dans 34% des cas, Km-Cs-Lfx-PAS-Eto VitB6 dans 18% des cas, Km-Cs-Lfx-Eto-E-Z Vit B6 dans 15% des cas, et Km-Cs-Lfx-Z-E VitB6 dans 8% des cas. Le reste 24% des cas ont reçu d'autres types de traitement [6].

Selon M.Elmghari le traitement préconisé était un régime standardisé (8 Km-Lfx-Cs-Eto-Z/16Lfx-Cs- Eto-Z+vitamine B6) dans 13 cas et individualisé à cause d'effets secondaires des antibacillaires dans trois cas [13].

Une étude sur 8 patients en Côte d'Ivoire, tous les patients en reçus le même protocole thérapeutique PAS-Eto-km-Cs-Ofx, et l'observance était bonne chez 7 patients soit 87,5% des cas [31].

Dans l'étude de H. Serhane menée au centre de diagnostic de tuberculose et des maladies respiratoires de Marrakech entre janvier 2004 et juillet 2013, tous les patients ont été mis sous kanamycine, ofloxacine, pyrazinamide, éthionamide et éthambutol avec surveillance étroite [21].

A l'Algérie les régimes thérapeutiques administrés étaient individualisés adaptés à l'antibiogramme, comprenant cinq drogues. L'observance était bonne chez 19 malades et 4 sont non observants, la durée du traitement varié de 18 mois à 26 mois [19].

Un antibiotique de la famille des fluoroquinolones et un antibiotique de la famille des aminosides ont été prescrits chez tous les patients traités. 86% des sujets ont pu recevoir des agents antituberculeux de première ligne (éthambutol ou pyrazinamide), lorsque l'antibiogramme retrouvait une sensibilité. La médiane de la durée totale du traitement prescrite était de 18 mois, 3 patients ont été traités moins de 12 mois au total [24].

Selon Horo les protocoles prescrits étaient divers, associant la pyrazinamide (Z), l'ofloxacine (Ofx)/la ciprofloxacine (Cfx), la cyclosérine (Cs), la kanamycine (Km), l'éthionamide (Eto), l'acide paraaminosalicylique (PAS). Les protocoles Cfx+Cs+Eto+Km+PAS et Ofx+Cs+Eto+Km+PAS ont été prescrits dans respectivement 19,8% et 17,3% des cas [34].

L'association bédaquiline, prêtomanide et linézolide a conduit à une évolution favorable 6 mois après la fin du traitement chez un pourcentage élevé des patients atteints des formes de la tuberculose hautement résistantes aux médicaments [55].

V. Suivi et évolution :

1. Suivi des patients de la tuberculose pharmacorésistante :

La TB-RR/MR peut constituer une expérience émotionnellement éprouvante pour les patients et leurs familles, tandis que la stigmatisation associée à la maladie peut interférer avec l'observance du régime thérapeutique. De plus, la durée importante du traitement antituberculeux, conjuguée aux effets indésirables des médicaments, peut provoquer une dépression et l'anxiété chez le patient. Le suivi et l'évaluation du traitement sont donc essentiels. Les symptômes classiques de la TB-RR/MR s'atténuent généralement après les premiers mois du traitement, mais l'évolution favorable doit être confirmée par les résultats du laboratoire et par une évaluation clinique régulière [9].

Le suivi, selon un calendrier précis, revêt donc une importance capitale et permet d'obtenir l'adhésion du patient au traitement et améliorer l'observance, évaluer l'efficacité du traitement, et surveiller la tolérance et dépister à temps les effets indésirables [9].

1.1. Monitoring de la réponse du patient au traitement :

Sur le plan clinique : une fois par mois, procéder à une prise de poids pour adapter la posologie, et à un examen clinique pour évaluer l'amélioration des paramètres généraux et respiratoires.

Sur le plan radiologique : tous les 3 à 6 mois, demander une radiographie thoracique pour évaluer la diminution ou la disparition des lésions.

Sur le plan bactériologique : les patients sous traitement long doivent bénéficier chaque mois des cultures et des examens directs pour évaluer la réponse au traitement.

Les tests moléculaires ne permettent pas de suivre l'évolution sous traitement mais sont nécessaires, d'une part, au début du traitement pour connaître le profil de résistance et choisir les régimes thérapeutiques et d'autre part en cas de retard de négativation faisant suspecter un échec du traitement pour vérifier s'il n'y a pas eu apparition de résistance aux médicaments prescrits [9].

La culture est plus sensible que l'examen direct et permet de réaliser les TDS aux phénotypiques aux médicaments de 2ème ligne, indiqués dans certains cas, il faut tenir compte de 2 cultures consécutives à 30 jours d'intervalle pour juger la réponse au traitement[9].

La période de conversion correspond à l'intervalle entre la date du début du traitement et la date des premières deux cultures négatives consécutives (date de collecte des échantillons d'expectoration). La conversion des cultures n'est pas synonyme de guérison. Chez une part considérable de patients, on observe d'abord une conversion des cultures, puis un retour à des cultures positives. Dans le cas où les cultures restent positives ou les redeviennent après négativation il faut s'assurer que :

- La posologie des médicaments est correcte et bien ajustée en cas de modification du poids.
- L'absorption des médicaments est bonne et la diffusion dans les lésions satisfaisante.
- Le régime thérapeutique est adéquat.
- Il n'y a pas de facteurs qui retardent la conversion des cultures (Diabète, malabsorption, tuberculose extensive...).

1.2. Suivi de la tolérance du traitement [9] :

Certains effets indésirables sont prévisibles et donc évitables à condition d'entreprendre les mesures suivantes :

Un bilan d'inclusion systématiquement effectué avant le début du traitement et des examens de suivi standardisés :

- ECG (Bédaquiline, délamanide, clofazimine, quinolones).
- Audiométrie (Amikacine, Streptomycine).
- Bilan biologique régulier (fonction rénale, hépatique etc.).
- État neurologique (linézolide, Isoniazide, Cyclosérine, Ethionamide).
- Examen ophtalmologique (Ethambutol, Linézolide).

Surveillance post partum pour détecter d'éventuelles anomalies congénitales.

Recherche active des effets indésirables, et la supervision de la prise des médicaments.

1.3. Bilan initial et de suivi :

Le bilan initial est indispensable avant de commencer le traitement pour le choix des médicaments et de leur posologie en fonction du terrain et des antécédents du patient.

Certains examens doivent être répétés à des intervalles précis pour détecter à temps certains effets indésirables qui peuvent être sérieux et sources d'abandons ou de complications.

Le tableau XXI résume l'ensemble des examens à faire et leur rythmicité.

Tableau XXI : Bilan initial et de suivi des patients [9].

Monitoring	Fréquence recommandée
Évaluation clinique	Au début puis une fois par mois
Poids	Au début puis une fois par mois
Taille	Au début (poids idéal) et chaque visite pour les enfants (croissance)
Adhésion et tolérance	TDO régulier par le personnel de soins
BK ED et Culture	Une fois par mois jusqu'à la fin du traitement
TDS moléculaires (GeneXpert,LPA)	Au début et en cas d'échec ou de retard excessif de négatation (4 mois)
TDS phénotypiques	En cas de discordance, non disponibilité LPA, résistance non détectée par LPA, doute sur résistance aux quinolones (et niveau de résistance)
Radiologie	Au début puis tous les 3-6 mois et à la fin du traitement
ECG	Au début, J15 puis 1/mois 6 mois Si délamanide donné après bédaquiline 1/Semaine x 1 mois puis 1/mois
Audiométrie (si aminoside)	Au début puis tous les 3 mois
Sérologie VIH	Au début puis en cas de suspicion
Sérologie hépatite B, C	Au début puis en cas de suspicion
Test de grossesse (femme en âge de procréer)	Au début puis en cas de suspicion
NFS	Au début puis 1/mois (linézolide)
Créatinémie, urée sanguine, acide urique	Au début puis 1/mois si aminosides
Electrolytes (Na, K, Ca, Mg)	Au début puis 1/mois si aminosides
Bilan hépatique (Transaminases, GGT, TP, Phosphatases alcalines, bilirubinémie)	Au début puis 1/mois si Z; H; Eto Ou symptômes évocateurs hépatite
Glycémie (moxifloxacine, Ethionamide)	Au début puis 2 et 4 mois
TSH (si Ethionamide ou PAS)	1/6 mois si un des 2 1/3 mois si ETO + PAS

1.4. Soutien psychologique et social au cours du traitement :

Le soutien psychologique est un élément essentiel pour assurer la bonne adhésion des patients atteints de TB RR/MR à leur traitement. En effet, cette maladie engendre une très forte stigmatisation et peut être vécue comme une expérience psychologiquement négative, que ce soit par le patient lui-même ou sa famille, mettant ainsi en danger la continuité de la prise en charge. En outre, la durée prolongée des schémas thérapeutiques de deuxième ligne, ainsi que leurs effets indésirables peuvent contribuer à déclencher ou à aggraver des troubles psychologiques chez le patient et à rendre plus difficile l'observance du traitement, le respect du traitement peut également être perturbé chez les patients présentant des habitudes toxiques (éthylisme, toxicomanie), des troubles mentaux antérieurs ainsi que chez les PVVIH [9].

L'accompagnement social doit également faire partie intégrante de la prise en charge de la tuberculose pharmacorésistante d'autant plus que la tuberculose atteint préférentiellement des adultes jeunes, souvent défavorisés. Durant toute la durée de la prise en charge, le praticien devra tenir compte d'une multitude de facteurs sociaux, économiques, environnementaux et culturels de manière à optimiser les chances de succès thérapeutique, en particulier les barrières d'accès aux soins (distance de l'établissement de prise en charge, facteurs climatiques, coûts indirects liés à la perte d'emploi, aux frais de transport, aux dépenses lors de l'hospitalisation...).

Il est fortement recommandé d'apporter aux patients un soutien psychosocial au moyen de groupes de soutien ou de manière individualisée à travers des conseillers convenablement formés. Le cas échéant, la prise en charge peut même être coordonnée avec des organisations impliquées dans la LAT. Dans les deux cas, le consentement du patient et le respect strict des règles d'éthique médicale et de confidentialité doivent être observés [9].

1.5. Éducation thérapeutique :

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient est un processus par lequel le praticien vise à « aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ». Elle a pour principaux objectifs de instaurer un projet thérapeutique pour assurer la guérison, assurer la bonne prise des médicaments malgré les contraintes multiples (tolérance, horaires, durée du traitement) et limiter la contagion [9].

L'éducation thérapeutique doit être assurée de manière continue et nécessite de réaliser un suivi très minutieux de l'observance du traitement, en mettant en place un traitement directement observé (TDO) avec un suivi individualisé des patients, cette supervision du traitement doit s'appliquer également durant toutes les phases notamment la phase aiguë et celle d'hospitalisation, et fournir au patient toute l'information nécessaire à propos de la maladie et ses complications, ainsi que du traitement et ses effets secondaires [9].

1.6. Place de la Chirurgie [9] :

Un traitement chirurgical peut-être parfois discuté dans le cadre de la prise en charge d'un cas de tuberculose MR ou UR pour lesquels seuls des médicaments estimés faiblement efficaces peuvent être utilisés. Ce traitement devra faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire (chirurgien, radiologue, bactériologiste, infectiologue) [9].

Ce traitement peut être proposé pour des personnes présentant :

- Une souche résistante à la majorité des antituberculeux (TB-UR).
- Une lésion localisée.
- Une fonction cardio-respiratoire correcte.
- Une négativation est souhaitable avant d'opérer.

2. Évolution des patients de la tuberculose pharmacorésistante :

2.1. Guérison :

Traitement complet sans preuve de l'échec et trois ou plusieurs cultures consécutives prises à 30 jours d'intervalle qui sont négatives après la phase intensive. Si une culture seulement est notifiée comme positive au cours de cette période et qu'on n'observe aucune preuve concomitante de détérioration clinique , le patient peut encore être considéré comme guéri, sous réserve que cette culture positive soit suivie de trois cultures négatives consécutives au minimum, réalisées sur des échantillons prélevés à intervalles de 30 jours au moins [3].

B. Larbani [19] rapporte dans ses résultats un taux de guérison élevé de 62%. Ce même taux a été rapporté par Ahui [31] en Côte d'Ivoire et par F.H. Okemba en Congo [25].

Comparé aux séries précédentes, le taux de guérison dans la série de S.Baina [6] de 7% ainsi que dans celle de Horo [34] de 5,15% sont relativement bas.

Dans notre étude le taux de guérison était de 48%, similaire au résultat de l'étude de J.Archane (48,7%) [22].

M.Paz rapporte un taux de guérison de 91%, ce fort taux de succès thérapeutique dans les pays développés sont le fait de diagnostics précoces et de l'accessibilité aux antituberculeux de seconde intention [14].

Selon une étude à Togo des efforts ont été faits sur les méthodes diagnostiques de la MDR-TB et le taux de succès thérapeutique de 72,7% observé dans l'étude est encourageant au regard des conditions de prise en charge qui étaient disponibles au Togo [20].

2.2. Échec thérapeutique :

Traitement arrêté ou besoin de changement permanent du régime d'au moins 2 médicaments parce que :

- Absence de conversion de la culture après 4 mois de traitement.

- Révision bactériologique de la culture après 5 mois de traitement avec une conversion antérieure de la culture négative.
- Évidence d'une résistance conditionnelle des médicaments du protocole utilisé.
- Effet indésirable obligeant de changer au moins 2 médicaments du régime.

Dans notre série, le taux d'échec était de 4%, ce qui reste inférieur comparé au taux d'échec de la littérature comme la série de S.Baina [6] qui est de 13% et de H.MBarek [56] qui est de 12%. L'étude de Ahui en Côte d'Ivoire rapporte un taux d'échec élevé de 25% cela peut être due au biais lié à la taille de l'échantillon qui relativise ce taux [31].

2.3. Abandon du traitement :

Patient dont le traitement a été interrompu pendant 2 mois consécutifs ou plus [9].

Dans la série de Adambounou à Togo, le taux des patients ayant interrompu leur traitement est de 4,6% [20].

Dans notre série, l'abandon thérapeutique a été noté chez 17,33% des cas, ce qui est très inquiétant par rapport aux données de la littérature.

Horo [34] et S.Baina [6] ont rapportés respectivement dans leurs séries un taux d'abandon du traitement important de 39,2% et de 27%.

2.4. Décès :

Un patient meurt pour une raison quelconque au cours du traitement [9].

Le taux de décès dans notre étude était de 16%, ces résultats sont similaires à ceux de K.Horo [34] en Côte d'Ivoire avec un taux de décès de 15,2%, ces résultats restent relativement plus bas par rapport aux données de la littérature. En effet dans les séries de S.Baina [6] Adambounou [20] et de Okombi [25], le taux de guérison était respectivement de 20%, de 22,7%, et de 23,1%.

**Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech-Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022**

L'étude de M.Paz en France ne rapporte aucun cas de décès, ces forts taux de succès thérapeutique dans les pays développés sont le fait du diagnostic précoce et de l'accessibilité aux antituberculeux de seconde intention [14].

2.5. Transfert :

Le taux de transfert pour nos patients est de 5,33%.

M.Paz [14] et S.Baina [6] rapportent respectivement un taux de transfert de 4% et de 13%.

2.6. Traitement en cours :

Dans notre étude le taux des patients en traitement en cours est de 9,33%, comparable à celle de la série de B.Labrani [19] de 8,69% et de la série de H. Okombi [25] de 7,75%.

Tableau XXII : Tableau comparatif des différentes séries selon les résultats du traitement.

Série	Guérison	Échec	Décès	Abandon du traitement
Notre étude	48%	4%	16%	17,33%
S.Baina [6]	7%	13%	20%	27%
M. Elmghari [13]	50%	-	12,5%	-
J. Achrane [22]	48,7%	-	2,4%	2,3%
M. Paz [14]	91%	-	0%	9%
B. Larbani [19]	62%	-	-	8,69%
T.A.S. Adambounou [20]	72,7%	-	22,7%	4,6%
B.J.-M. Ahui [31]	62,5%	25%	12,5%	-
F.H.Okombi [25]	61,5%		23,1%	7,75%
K.Horo [34]	5,15%	-	15,2%	39,2%

VI. Les effets secondaires des antituberculeux :

1. Identification des effets indésirables :

Les effets secondaires sont fréquents et dépendent fortement de la posologie utilisée, ils diminuent avec le temps mais peuvent être sévères et nécessiter l'adjonction de traitements complémentaires symptomatiques voire même la modification du régime thérapeutique, les effets indésirables les plus courants sont les lésions cutanées (prurit, éruptions voire nécrose épidermique toxique beaucoup plus fréquente chez les patients séropositifs), les symptômes gastro-intestinaux (nausées, douleurs et vomissements), les troubles de l'audition ou de l'équilibre et néphrotoxicité (dus aux agents injectables), la neuropathie périphérique (paresthésie, myalgies, faiblesse et ataxie) due essentiellement à la cyclosérine et traitée efficacement par la pyridoxine, les douleurs ostéoarticulaires résultant de l'accumulation d'acide urique due au pyrazinamide (l'acide acétylsalicylique permet de soulager les symptômes alors que l'allopurinol est inefficace), la perte d'électrolytes due surtout aux médicaments injectables, l'hypothyroïdie provoquée par l'association du PAS et de l'éthionamide, les convulsions, les symptômes psychotiques et la dépression [3].

Dans l'étude de M.Paz en France les effets indésirables les plus fréquents étaient neurologiques (50% liés au linézolide, 33% à l'éthionamide et 16% à l'éthambutol), cutanés (urticaire) et digestifs (trois cas de diarrhées, neuf cas de cytolysse hépatique). Deux cas de toxicité hématologique (cytopénies) ont été observés avec le linézolide et deux cas de surdité secondaire ont été imputés à l'amikacine, ainsi qu'un cas d'insuffisance rénale aiguë. Deux cas de névrite optique rétrobulbaire, l'une à l'éthambutol, l'autre au linézolide, ont été signalés, nécessitant l'arrêt de l'éthambutol alors qu'une réduction de la posologie du linézolide a suffi à réverser les symptômes. Au total, sept molécules incriminées dans les effets secondaires ont dû être arrêtées (dont le linézolide impliqué dans des cas de neuropathie périphérique et l'amikacine, en raison de sa toxicité rénale) [14].

A Madagascar la prise en charge a été émaillée d'effets secondaires des médicaments. Ils sont surtout représentés par des troubles auditifs de sévérité variable allant du bourdonnement d'oreille, vertige à la surdité dans 41,6% des cas, épigastralgie (16,6%), des réactions psychotiques à type d'hallucination chez 20,8% des malades, l'insomnie a été retrouvée chez 29% des cas, douleurs articulaires liées à une hyperuricémie dans 20,8% des cas [23].

Selon Ahui les principaux effets secondaires étaient des troubles cochléo-vestibulaires avec retrait de la kanamycine à 3^e et 4^e mois chez 2 patients, des troubles neuropsychiatriques avec retrait définitif de la cyclosérine à 8^e et 12^e mois chez 2 patients et des troubles digestifs chez la moitié des patients ayant régressé après un traitement symptomatique [31].

Dans une étude sur l'ototoxicité induite par les aminosides au cours du traitement de la tuberculose multirésistante au Cameroun, 40,1% patients ont développé une surdité de perception dont 37,2%, 37,2% et 25,6% étaient respectivement légère, modérée et profonde [57].

Des effets secondaires aux antibacillaires de 2^e ligne ont été observés chez 9,4% des cas il s'agit d'un trouble de comportement et de mémoire associé à une intolérance digestive dans 1 cas, une cytolyse hépatique avec intolérance digestive et éruptions cutanées dans 1 cas, intolérance digestive associée à des signes neurologiques dans 1 cas, une surdité bilatérale associée à des hallucinations dans 1 cas, des troubles digestifs et dépression dans 1 cas, une cytolyse hépatique sévère avec cholestase dans 1 cas et une intolérance digestive isolée dans 1 cas, un traitement symptomatique a été préconisé dans 3 cas, le traitement a été arrêté dans 4 cas avec réintroduction progressive du traitement après normalisation du bilan et amélioration des signes cliniques avec bonne évolution, la patiente avec surdité bilatérale a été adressée aux médecins ORL pour prise en charge [58].

Au moins un effet secondaire a été développé chez 37,1% des patients. Un ou plusieurs médicaments ont été retirés du régime chez 21,1% des patients en raison d'effets secondaires

non contrôlés. L'effet indésirable le plus courant était un trouble gastro-intestinal, qui a été détecté chez 18,4% des patients et a été produit après 5,9 mois de traitement en moyenne [53].

Dans notre étude les principaux effets secondaires étaient les troubles digestifs chez 24% des cas, et les troubles psychiatriques dans 2,67% des cas, ces derniers se sont améliorés par un traitement symptomatique dans la majorité des cas et arrêt du traitement par cyclosérine chez un patient ayant présenté des hallucination et une agitation, et l'arrêt du linézolide chez un patient suit à une pancytopénie.

Depuis la mise en œuvre d'une approche globale pour traiter la TB–MR avec des médicaments de deuxième ligne, la surveillance, l'enregistrement et la notification des événements indésirables sont devenus plus importants [59].

Presque tous les patients qui suivent un traitement contre la TB–MR signaleront des effets indésirables qui doivent être traités immédiatement et de façon adéquate afin de minimiser le risque d'arrêt voire d'abandon du traitement, afin de prévenir la morbidité et la mortalité associées à ces derniers [60].

2. Prise en charge des effets secondaires :

Tableau XXIII : Prise en charge des effets secondaires des antituberculeux de la tuberculose multirésistante [9].

Effet indésirable		Agent suspecté	Prise en charge
Troubles digestifs	Nausées et vomissements	Pto/Eto, PAS, H, E, Z, Cfz, Bdq, Dlm, Lzd, Cs.	<ul style="list-style-type: none"> -Réhydratation si nécessaire -Recommander la prise d'un petit repas avant la prise des médicaments. -Prescrire le métoclopramide (10–20mg) 30 min avant la prise des médicaments et toutes les 6 heures si besoin (voie orale ou IV), Si les vomissements persistent prescrire l'ondansétron (Zofran®) : 2–8 mg 30 min avant la prise des médicaments et 8 heures après. -Si Pto/Eto incriminé : fractionner la dose (matin et soir) : la majorité des patients tolèrent mieux la plus haute dose le soir, puis augmenter progressivement les doses sur 1 à 2 semaines. -Si le linézolide est incriminé, on peut diminuer la dose.
	Gastrite	Pto/Eto, PAS, Cfz,H,E,Z	<ul style="list-style-type: none"> -Recommander un petit repas avant la prise des médicaments -Éviter l'alcool, caféine, aliments épicés ou trop gras -Hydratation suffisante -Éviter ou limiter la prise des AINS -Prescrire l'oméprazole 20–40 mg le soir (2 heures avant ou 3 heures après la prise des médicaments).

Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech-Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022

	Diarrhée	PAS, Pto/Eto. FQs, Lzd	<p>-Conseiller la prise des liquides pour éviter toute déshydratation.</p> <p>-Traiter les diarrhées non compliquées (pas de sang dans les selles ni de fièvre) avec le lopéramide : 4 mg suivis de 2 mg après chaque émission de selles jusqu'à un maximum de 8 à 16 mg/j chez les adultes (indiqué à partir de l'âge de 2 ans)</p> <p>-Contrôler la kaliémie et l'état d'hydratation si la diarrhée est sévère.</p> <p>-Éliminer d'autres causes (infections, parasitose, intolérance au lactose).</p>
Hépatotoxicité		Z, H, Pto/Eto, Bdq, PAS, Lzd, FQ	<p>-Suspendre l'intégralité du traitement en attendant la résolution de l'hépatite.</p> <p>-Éliminer les autres causes potentielles d'hépatite.</p> <p>-Envisager d'arrêter définitivement l'agent le plus probablement responsable, réintroduire les autres agents l'un après l'autre et dans l'ordre décroissant d'hépatotoxicité, tout en surveillant la fonction hépatique chaque 1-2 mois.</p>
Troubles dermatologiques	Rash maculopapuleux et prurit	Tous les médicaments antituberculeux peuvent entraîner des réactions cutanées de sévérité variable	<p>-Si la réaction est légère continuer le traitement antituberculeux et associer un traitement symptomatique : (administré avant la prise des antituberculeux ou au besoin).</p> <p>-Identifier et arrêter le médicament en question seulement en cas d'effet indésirable grave (ex : syndromes de Steven Johnson et de Lyell).</p>

Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech-Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022

Troubles dermatologiques	Photosensibilité	Z,Cfz,FQs	-Il faut éviter l'exposition au soleil et utiliser des écrans protecteurs.
	Hyperpigmentation	Cfz	-Elle se voit le plus souvent chez les patients ayant une pigmentation cutanée foncée. - S'aggrave avec l'exposition au soleil. -Rassurer le patient et utiliser des écrans protecteurs. -Cette réaction disparaît avec l'arrêt du médicament.
	Urticaire	H, R, Z,E,FQs, LZD et BDQ.	-Tout médicament suspecté doit être arrêté jusqu'à la résolution de la réaction. -Si la réaction initiale n'est pas sévère, il est possible d'essayer d'identifier le médicament responsable par un test de réintroduction prudent. -Si la réaction initiale est sévère commencer par le dixième de la dose et augmenter doucement les doses. -Si on observe une réaction importante après administration d'une dose, il faut arrêter ce médicament de façon définitive.
Troubles neurologiques	Neuropathie périphériques	INH, ETA, CS et Lzd,	-La neuropathie secondaire au Lzd survient en général après 4 mois et peut persister même après arrêt de ce médicament ; cependant elle peut s'améliorer si on diminue la dose de Lzd (300 à 450mg/1. -Facteurs favorisants diabète, alcoolisme, infection à VIH, hypothyroïdie, grossesse, malnutrition,

Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech-Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022

Troubles neurologiques			<p>dose préventive insuffisante de pyridoxine, troubles métaboliques.</p> <p>-Pyridoxine 100-200 mg/jour (dose maximale 100 mg chez la femme enceinte).</p>
	Névrite optique rétrobulbaire	E, Lzd rarement Eto/Pto, Cfz et H	<p>-Neuropathie optique au Lzd: apparaît généralement au 4eme mois de traitement ou plus, réversible après arrêt du Lzd.</p> <p>-Certains experts diminuent la dose à 300 mg/j ou 600 mg 1 jour sur 2.</p> <p>-Rétinopathie secondaire au Cfz: arrêter le Cfz.</p> <p>-On constate le plus souvent une amélioration progressive après arrêt du médicament responsable.</p>
	Convulsions	Cs, H, FQs. LZD, Imipénèmes	<p>-Hospitaliser le patient</p> <p>-Assurer une ventilation adéquate, protéger les voies aériennes et stabiliser la fonction cardiaque.</p> <p>-Toujours vérifier la créatinine chez les patients avec apparition soudaine des convulsions. Une insuffisance rénale peut faire augmenter les concentrations sériques de Cs.</p> <p>-Suspension de la cyclosérine, FQs, LZD, INH, imipénèmes et initiation d'un traitement anticonvulsivant.</p>

Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech-Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022

	Céphalées		<ul style="list-style-type: none"> -Commencer la Cs à la dose 250mg et augmenter en 1 à 2 semaines. -Ajouter 50 mg de Vit B6 pour chaque comprimé de Cs 250 mg. -Devant des céphalées sévères ou persistantes éliminer une méningite (tuberculeuse ou autre).
Troubles psychiatriques	Dépression	Cs/Trd,FQs (Lfx, Mfx), H, Eto/Pto	<ul style="list-style-type: none"> -Les patients sous Cs, Trd peuvent développer une dépression sévère et doivent être suivis mensuellement pour dépister précocement une dépression. - Réduire la dose de Cs et d'Eto de 750 mg à 500 mg /j et donner des antidépresseurs. - En l'absence d'amélioration, arrêter la Cs et Eto. -Les patients sous Lzd ne doivent pas recevoir d'antidépresseurs tricycliques ni d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (syndrome sérotoninergique grave).
	Psychose	Cs/Trd,FQs (Lfx, Mfx)	<ul style="list-style-type: none"> -Hospitaliser le patient et le garder sous surveillance. -Consultation en psychiatrie. -Arrêter les médicaments suspects jusqu'à stabilisation du patient. -Pyridoxine (100-150 mg). -Traitement antipsychotique (halopéridol PO, IV, ou IM 0.5 à 5 mg); -Si la Cs fait partie du régime, il faut l'arrêter.
Néphrotoxicité		Am (Km, Cm), E, Z, Cs.	<ul style="list-style-type: none"> -Suivi rapproché de la créatinine et de la kaliémie : chaque semaine ou toutes les 2 semaines.

Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech-Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022

<p>Néphrotoxicité</p>		<ul style="list-style-type: none"> -Hydratation adéquate. -Faire un dosage sérique de l'aminoside : le taux thérapeutique est de 25 mg/ml après 1 heure (administration intraveineuse) ou 2 heures (administration intramusculaire). -Pour les sujets âgés de plus de 59 ans, diminuer la dose de l'Am à 10 mg/kg. -Si la clairance de la créatinine est <70 ml/min : Prescrire l'Am 2-3 fois par semaine à 12-15 mg/kg, donner E et Z 3 fois/semaine. -Si la clairance de la créatinine demeure <50 ml/min malgré la réduction de la dose à 2-3 fois/ semaine : Arrêter l'injectable et le remplacer par Dlm ou Lzd, donner E et Z 3 fois/semaine, ajuster aussi la dose des quinolones, en cas d'indisponibilité de Dlm ou de contre-indication au Lzd, envisager la Bdq.
<p>Atteinte auditive</p>	<p>Km, Am, Cm.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Effet parfois réversible, le plus souvent permanent. -L'hypoacousie signalée par les patients témoigne d'une atteinte sévère. -Les audiogrammes réguliers aident à identifier et suivre les patients à risque. -En cas d'arrêt définitif de l'agent injectable, on peut renforcer le traitement par les autres médicaments de 2ème ligne en fonction du régime en cours (Bdq, Lzd, Dlm..).

Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech-Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022

Myalgies et arthralgies		PZA, FQs, INH, ETA, et/ou BDQ.	<ul style="list-style-type: none"> -Prescrire AINS: ibuprofène 600 mg 3 fois/jour. -Laisser reposer l'articulation. -Les symptômes diminuent généralement avec le temps et sans intervention.
Troubles hématologiques	Aplasie médullaire	Lzd	<ul style="list-style-type: none"> -Arrêter le Lzd immédiatement en cas d'aplasie médullaire sévère (degré 3) concernant la série blanche, rouge ou les plaquettes. -Transfusion sanguine en cas d'anémie sévère. -Penser à des causes possibles d'anomalie hématologique non liées au Lzd. -Réduire la dose de Lzd (300 mg/jour 600 mg 3 fois/semaine) en cas de résolution de l'aplasie et contrôler l'hémogramme.
	Anémie	Lzd, H	<ul style="list-style-type: none"> -Éliminer une hémorragie externe ou interne -Arrêt ou réduction de la dose du Lzd (300mg/j) Transfusion si anémie sévère et érythropoïétine si nécessaire. -Ne pas donner des suppléments en fer dans les 2 heures qui suivent la prise de quinolones
	Thrombocytopénie	Lzd, Eto/Pto (rare)	<ul style="list-style-type: none"> -Médicaments habituellement en cause : Lzd, Eto/Pto (rare) -Penser aux autres causes de thrombocytopénie. -Lzd: arrêt ou réduction de la dose. -Transfusion de plaquettes si besoin.

Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech-Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022

Troubles métaboliques	Hypoglycémie et hyperglycémie	Mfx, Lzd	<p>-Traiter l'hypoglycémie et l'hyperglycémie.</p> <p>-Arrêter la moxifloxacine en cas de difficulté à corriger ces anomalies et la remplacer par la lévofloxacine avec contrôle de la glycémie.</p>
	Acidose lactique	Lzd	<p>-Suivi de la lactacidémie (dans le sang artériel ou veineux).</p> <p>-Arrêter le Lzd et le remplacer par un médicament d'efficacité proche ou similaire.</p>
	Hypothyroïdie	Pto/Eto + Pas	<p>-Réversible à la fin du traitement.</p> <p>-Si augmentation du TSH, évaluer les symptômes d'hypothyroïdisme.</p> <p>-Si TSH > 1,5 à 2 fois la limite supérieure de la norme, commencer le traitement, puis réévaluer le TSH après 1-2 mois, ajuster la dose de lévothyroxine et continuer une surveillance régulière tant que les médicaments en cause sont administrés.</p>

VII. Situations particulières :

1. Traitement de la tuberculose multirésistante chez l'enfant :

Les symptômes peuvent être non spécifiques (toux chronique ou dyspnée sifflante, troubles de la croissance et fièvre récidivante). Le diagnostic est basé sur la présence d'anomalies radiologiques évocatrices de tuberculose pulmonaire, la notion de contact étroit avec des cas confirmés de tuberculose multirésistante et une IDR à la tuberculine franchement positive [61].

La confirmation bactériologique peut être difficile à obtenir (incapacité des enfants à produire des échantillons d'expectorations, nature paucibacillaire des tuberculoses pédiatriques et plus forte probabilité d'apparition d'une tuberculose extrapulmonaire), des explorations plus poussées, comme l'aspiration gastrique, l'expectoration induite et le lavage broncho-alvéolaire, peuvent alors être envisagées [62]. Le test Xpert® MTB/RIF a permis de faciliter le diagnostic de la résistance chez les enfants.

Ce traitement obéit aux mêmes principes que ceux de l'adulte avec quelques nuances, éviter les agents injectables chez les enfants les plus jeunes et en cas de tuberculose peu étendue ou de tuberculose extra pulmonaire non sévère. Si les agents injectables sont indiqués, il faut régulièrement faire une audiométrie (risque d'hypoacousie avec difficulté d'acquisition du langage qui peut être permanente), le traitement court entièrement oral est indiqué à partir de l'âge de 6 ans, la durée de traitement est de 18-20 mois sauf dans les formes peu sévères où elle peut être plus courte [9].

La Bédaquiline peut être donnée à partir de l'âge de 6 ans et le Délamanide dès l'âge de 3 ans mais il faut utiliser les formes pédiatriques spéciales car le comprimé de l'adulte ne peut être écrasé ou coupé, a un très mauvais goût et s'oxyde rapidement (risque de dose infra thérapeutique). L'isoniazide à dose élevée peut être utile et reste très efficace en cas de sensibilité ou de résistance à faible niveau à ce médicament [9].

2. Tuberculose multirésistante et grossesse :

Toutes les femmes en âge de procréer doivent bénéficier d'un test de grossesse lors de l'évaluation initiale du traitement antituberculeux de deuxième ligne. Vu les risques d'effets tératogènes pour le fœtus, la prise des contraceptifs est fortement recommandée pendant toute la durée de la prise en charge. On peut utiliser la progestérone retard injectable, les dispositifs intra-utérins ou les condoms [9].

La grossesse n'est pas une contre-indication au traitement de 2ème ligne. En effet une tuberculose active non traitée met fortement en danger la vie de la mère et du fœtus.

Dans tous les cas, il faut évaluer soigneusement les risques et les bénéfices respectifs et discuter avec les patientes enceintes. Le régime thérapeutique sera étudié cas par cas, en concertation avec le comité technique national de LAT, vu le risque des effets tératogènes, éviter le traitement pendant le 1er trimestre de la grossesse (sauf si la vie de la mère est en danger). Initier le traitement au 2ème ou au 3ème trimestre de la grossesse de façon à obtenir la négativation des frottis et cultures avant l'accouchement [9].

Éviter les aminosides car ils sont particulièrement toxiques pour l'appareil auditif du fœtus (paralysie des huitièmes nerfs crâniens, surdité), la Pto peut aggraver les vomissements gravidiques et s'est révélée tératogène chez l'animal (retard de croissance, anomalies du SNC et du squelette).

Les Fluoroquinolones, la Cyclosérine et le PAS n'ont pas d'effets nocifs documentés chez le fœtus.

Les données sur l'utilisation de la bédaquiline chez la femme enceinte sont limitées, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects. Par mesure de précaution, éviter l'utilisation de la Bdq pendant la grossesse à moins que le bénéfice du traitement soit supérieur aux risques.

3. Tuberculose multirésistante et VIH :

Le diagnostic de la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH est plus difficile (fréquence des tuberculoses à frottis négatif ou des formes extrapulmonaires) et peut être confondu avec celui d'autres infections pulmonaires ou générales [9]

Chez les PVVIH, la tuberculose est assez souvent atypique. La malabsorption et les interactions médicamenteuses rendent le traitement difficile, d'où l'importance d'un bon monitoring durant toute la durée du traitement.

La composition du régime pour les cas de TB–RR/MR est la même chez les PVVIH que chez les personnes séronégatives, sauf qu'il faut tenir compte des interactions avec les antirétroviraux (ARV).Le patient doit être mis sous cotrimoxazole à dose préventive et la surveillance des effets indésirables doit être renforcée car les effets indésirables sont plus fréquents et plus sévères chez les patients infectés par le VIH [9].

Les hépatites et les neuropathies sont les plus fréquentes et des syndromes de Lyell ont été décrits, le risque de réaction paradoxale, connue sous l'appellation de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (syndrome IRIS) survient dans 7 à 36% des cas au cours des trois mois qui suivent l'instauration des antirétroviraux, il se caractérise par une exacerbation des symptômes cliniques, radiologiques ou biologiques après une amélioration initiale.

L'IRIS pose donc souvent des difficultés de son diagnostic et sa prise en charge, il nécessite notamment d'éliminer un échec (résistance, défaut d'observance) ou un effet indésirable du traitement antituberculeux.

Les principales manifestations cliniques sont l'apparition ou l'augmentation de la taille des adénopathies (67%), la réapparition d'une fièvre (42%), l'apparition ou aggravation d'infiltrats pulmonaires, d'une miliaire ou d'épanchements pleuraux (23%), des complications graves (tuberculome intracrânien expansif, détresse respiratoire, adénopathie compressive..) sont parfois rapportées.

Les effets indésirables peuvent aussi bien être secondaires aux antituberculeux ou aux antirétroviraux et il peut être difficile de faire la distinction.

4. Tuberculose multirésistante et Diabète :

Les patients diabétiques atteints de la tuberculose pharmacorésistante risquent d'avoir de mauvais résultats thérapeutiques [9].

Le contrôle de la glycémie est fondamental pour assurer le succès du traitement et les hypoglycémisants oraux peuvent être utilisés mais on a souvent besoin de l'insuline pour obtenir un bon contrôle.

La présence d'un diabète et éventuellement ses complications dégénératives (atteinte rénale et neuropathie périphérique) peuvent potentialiser les effets indésirables des antituberculeux. D'autre part, l'utilisation de l'éthionamide ou du prothionamide peut rendre plus difficile la régulation du diabète [9], il faut tenir compte des interactions médicamenteuses ainsi que des perturbations de la glycémie secondaires aux quinolones.

La glycémie doit être surveillée quotidiennement jusqu'à stabilisation puis une fois par semaine, et l'insulinothérapie sera suivie au moins jusqu'à la guérison de la tuberculose, il faut aussi surveiller régulièrement la kaliémie et la créatinémie (une fois par mois).

Il est donc nécessaire de prescrire systématiquement la Vitamine B6 à dose préventive (25 mg par jour), si la cyclosérine 250 mg cp, ou le linézolide 600 mg cp, sont utilisés, il faut donner 50 mg par comprimé de cyclosérine ou de linézolide.

5. Tuberculose multirésistante et Insuffisance rénale chronique/hémodialyse :

L'insuffisance rénale accroît le risque de la tuberculose maladie (x10 à 25 fois) et celui de la toxicité des antituberculeux, en particulier l'hépatotoxicité de l'isoniazide et du Pyrazinamide, la toxicité neurologique et la toxicité oculaire (Isoniazide, Ethambutol) [9].

Les posologies doivent être adaptées en fonction de la clairance de la créatinine et réduites lorsque celle-ci est $< 30\text{ml/mn}$, et le dosage sérique des médicaments est recommandé.

Le traitement doit être administré après la dialyse mais en cas de risque important, on peut donner le traitement 4 à 6 heures avant la dialyse.

La vitamine B6 doit être associée à dose préventive, et les doses des médicaments doivent être ajustés chez l'insuffisant rénal (selon la clairance de la créatinémie) et chez l'hémodialysé.

En plus de la surveillance clinique, une réévaluation du poids ainsi qu'un contrôle biologique sanguin comportant au moins le bilan rénal (urée et créatinine), le bilan hépatique, et le dosage de l'acide urique et des protides totaux, doivent être faits une fois par mois pendant les deux premiers mois du traitement afin de réajuster les doses et dépister une éventuelle toxicité [9].

Tableau XXIV : Ajustement des posologies chez le tuberculeux avec insuffisance rénale [9]

Médicament	Posologie
Isoniazide	Pas d'ajustement
Rifampicine	Pas d'ajustement
Pyrazinamide	25–35 mg/kg 3/7
Ethambutol	15–25 mg/kg 3/7
Agents injectables	12–15 mg/kg 2 ou 3/7
Lévofloxacine	750–1000 mg 3/7
Moxifloxacine	Pas d'ajustement
Ethionamide	250–500 mg/j
Cyclosérine	250 mg/j ou 500 mg 3/7
PAS	4g 2 fois /j
Bédaquiline	Pas d'ajustement si IR modérée
Délamanide	Pas d'ajustement si IR modérée
Linézolide	Pas d'ajustement
Clofazimine	Pas d'ajustement

6. Tuberculose multirésistante et Insuffisance hépatique :

Administrer la dose minimale efficace, et privilégier les médicaments les moins hépatotoxiques, et la durée du traitement sera de 18 à 24 mois.

Procéder à une surveillance clinique et biologique régulière.

En général, en cas de cirrhose ou d'atteinte hépatique préexistante, il faudrait évaluer la gravité de l'atteinte par le score de Child-Pugh ou le score MELD. Si l'atteinte du foie est sévère et instable, on peut utiliser une association des médicaments suivants : Ethambutol, Fluoroquinolones, Ethionamide, cyclosérine, Bédaquiline, Clofazimine, Linézolide, Aminositides, qui sont non hépatotoxiques ou rarement [9].

7. Tuberculose multirésistante et maladies mentales [9] :

La TB- RR/MR expose à un risque accru de dépression et d'anxiété liées à la durée et à la gravité de la maladie, au nombre des traitements reçus et à un ensemble de facteurs socioéconomiques.

Pour les patients atteints d'une maladie mentale ou présentant des antécédents psychiatriques, une collaboration étroite sera établie entre le médecin et un membre de la famille pour surveiller la compliance du patient au traitement et l'apparition éventuelle des effets indésirables ou des complications.

Certains antituberculeux sont contre-indiqués en cas de psychose non stabilisée, notamment la cyclosérine et l'Isoniazide.

Un psychiatre sera sollicité pour réévaluer l'état psychiatrique du patient, prescrire les médicaments nécessaires et aider à réajuster la posologie des antituberculeux afin d'obtenir une bonne stabilité psychique du patient et éviter une interruption prématurée du traitement antituberculeux. Si le patient ne s'améliore pas malgré ces mesures, il sera nécessaire de remplacer l'antituberculeux incriminé.

Si le patient a des antécédents de convulsions, il faut stabiliser son état par les anticonvulsivants appropriés avant de prescrire des antituberculeux comme H et Cs.



CONCLUSION



La tuberculose multirésistante est une forme particulièrement dangereuse de tuberculose. Elle est définie par une résistance à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine, les deux antituberculeux majeurs les plus efficaces, c'est un problème majeur de santé publique au Maroc, elle constitue un défi pour l'OMS.

Les techniques du diagnostic rapide de la résistance ont largement amélioré la prise en charge des patients en fournissant en quelques heures les résultats permettant l'instauration précoce d'un traitement adapté chez les patients. Cependant, le traitement de la tuberculose multirésistante est lourde, coûteux, dure plus longtemps que le traitement standard et nécessite des compétences et des ressources considérables.

La prise en charge de la TB–MDR est complexe, car le traitement est long avec des effets secondaires fréquents d'où l'intérêt d'une surveillance attentive et stricte par les personnels de la santé pour éviter les abandons du traitement, pouvant être une source de survenu de l'ultra résistance, et de renforcer la stratégie de lutte antituberculeuse sur le plan diagnostique, thérapeutique et surtout préventif.

Nous pouvons conclure que le taux des résultats non réussis (échec, abandon et décès) du traitement de la tuberculose résistante était élevé dans notre étude. Cela est dû au taux élevé des patients qui ont interrompu leur traitement et leur niveau socio-économique, en effet la majorité des patients de l'étude étaient dans une situation précaire, sans emploi, sans prise en charge sociale, faisant passer au second plan la nécessité du traitement . Ces résultats mettent en évidence la gravité de la tuberculose multirésistante dans notre région, et que nombreux efforts et moyens doivent être consacrés pour réduire le nombre des patients perdus de vues.



ANNEXES



Fiche d'exploitation Tuberculose multirésistante

Année d'étude :

N °de dossier :

Province :

IDENTITE

Nom et prénom :

Age :

Sexe : H F

État matrimonial : Célibataire Marié(e) Divorcé(e) Veuf/Veuve

État d'instruction : Aucun Primaire Secondaire Haut Niveau

Situation géographique : Rural Urbain

Profession : Emploi déclaré Sans emploi

Le niveau socio-économique : Bas Moyen Élevé

ANTECEDENTS

ATCD Médicaux :

Vaccination BCG Diabète HTA Insuffisance rénale HIV

Néoplasie Dyslipidémie Insuffisance hépatique

Autres :

ATCD toxico-allergiques

Tabac Nombre paquet années : Durée : Alcool

Cannabis

Autres drogues :

Allergie connue :

ATCD chirurgicaux :

ATCD Familiaux : Notion de contagie tuberculeux : oui Non

ATCD de tuberculose :

1. Date d'apparition :

2. Localisation :

3. Schémas thérapeutiques :

4. Date de début du traitement :

5. Durée :

6. Observance : Prise régulière Prise irrégulière

7. Évolution :

ETUDE CLINIQUE

Signes généraux :

Fièvre Asthénie Anorexie Amaigrissement
Sueurs nocturnes

Signes fonctionnels :

Toux Hémoptysie Expectorations Aspect :.....

Douleur thoracique Dyspnée

Autres signes :.....

Signes physiques : FC :.....bpm FR :.....cpm TA :.....mm Hg SpO2 :% T :.....
Poids :Kg Taille :.....cm

Examen pleuro pulmonaire :.....

Le reste de l'examen : Ganglionnaire :.....
Cardiovasculaire :.....
Abdominale :.....
Ostéoarticulaire :.....
Autres :.....

ETUDE PARACLINIQUE

Imagerie

1-Radio pulmonaire : Aspect :

Excavation infiltrats

Pneumonie caséuse millaire tuberculeuse Syndrome pleural

Opacité nodulaire normale

Siege : Poumon droit : Apicale Basale
Poumon gauche : Apicale Basale

Autres :

2-Scanner thoracique : Aspect :.....

Siege :.....

Autres :.....

Biologie :

1-Sérologie HIV : positive Négative Non faite

2-NFS : Normale Anormale Non faite

Type d'anomalie :.....

3-CRP : Normale Augmentée Non faite

4-VS : Normale Accélérée Non faite

5-Bilan hépatique : Normal Anormal Non fait

**Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la région de Marrakech-Safi :
étude rétrospective de 2012 à 2022**

Type d'anomalie :
 6-lonogramme : normale Anormale Non faite
 Type d'anomalie :

Microbiologie

Nature des prélèvements étudiés :

Expectorations Tubage gastrique Aspiration bronchique Autre :

1- BK à l'examen direct : Positive Négative Non faite
 2- Dosage du GeneXpert : Positive Négative Non faite
 3- Culture : Positive Négative Non faite

4-Tests de sensibilité aux antibiotiques (TDS) : Résistance à :

Isoniazide(H) Rifampicine(R) Streptomycine(S)

Ethambutol(E) Pyrazynamide (Z)

TRAITEMENT PRESCRIT

.....

Durée :

Tolérance : Bonne Effet secondaire du traitement

Type des effets secondaires

Observance : Prise régulière Prise irrégulière

Évolution :

	Début de traitement	3 ^{ème} mois	6 ^{ème} mois	9 ^{ème} mois	12 ^{ème} mois	15 ^{ème} mois	18 ^{ème} mois	21 ^{ème} mois	Fin du traitement
Amélioration clinique									
Amélioration radiologie									
BK à ED									
Culture									

RESULTAT DU TRAITEMENT

Traitement en cours Guérison Échec Abandon du traitement Décès



RESUMES



Résumé

Introduction : La tuberculose multirésistante est un problème majeur de la santé publique, elle constitue un défi pour l'OMS vu ses difficultés diagnostiques et thérapeutiques.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude descriptive et rétrospective intéressant 75 patients des centres de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires de la région de Marrakech–Safi entre Janvier 2012 et Avril 2022.

Notre étude a pour objectif de décrire le profil épidémiologique, radio-clinique, bactériologique, et les modalités de prise en charge des patients.

Résultats : L'âge moyen des patients était de 36 ans avec une prédominance masculine de 65%, 69% des patients étaient d'origine urbaine, 61% étaient sans emploi, et 65% des patients avaient un bas niveau socio-économique. Les habitudes toxiques sont : le tabac dans 37% des cas, alcool dans 8%, avec une association tabac-alcool dans 8% des cas. Parmi les antécédents des patients, le HIV était retrouvé dans 7%, le diabète dans 16%, et les pathologies psychiatriques dans 5% des cas. La clinique a retrouvé une fièvre dans 48%, une toux chronique avec expectorations dans 60%, un amaigrissement dans 75% des cas. La radiographie thoracique a montré des infiltrats et des excavations respectivement dans 63% et 35% des cas, des lésions associées dans 27% des cas, et un épanchement pleural chez 4 patients. L'antibiogramme a objectivé une résistance à RH dans 67%, à RHS dans 12%, et à RHSE dans 5% des cas. Les protocoles thérapeutiques étaient Km–Mfx–Cfz–E–Z–H–Eto vit B12 dans 25%, Bdq–Cfz–Lfx–Lzd–Cs–Z vit B12 dans 16% des cas. La durée moyenne de traitement était de 16 mois. Les principaux effets secondaires aux antibacillaires de 2e ligne sont des troubles digestives 24% des cas, troubles hématologiques 8% des cas, un cas de surdité, et deux cas de neuropathie périphérique. L'évolution était marquée par la guérison dans 48% des cas, le décès de 12 cas, l'abandon du traitement chez 17% et l'échec du traitement dans 4% des cas.

Conclusion: La prise en charge de la tuberculose multirésistante est lourde, avec des effets secondaires fréquents d'où l'intérêt de renforcer la stratégie de lutte antituberculeuse sur le plan diagnostique, thérapeutique et surtout préventif, et la gestion de l'observance permettant ainsi de réduire les taux d'abandon et d'augmenter le taux de guérison.

Abstract

Introduction: Multidrug-resistant tuberculosis is a major public health problem. It constitutes a challenge for the WHO given its diagnostic and therapeutic difficulties.

Materials and methods: We conducted a descriptive and retrospective study involving 75 patients from the diagnostic centers for tuberculosis and respiratory diseases in the Marrakech-Safi region between January 2012 and April 2022.

Our study aims to describe the epidemiological profile, radiological, bacteriological and terms of patient's management.

Results: The average age of patients was 36 years old with a male predominance of 65%. 79% of the patients were from an urban area, 61% were unemployed, and 65% of the patients were from a low socioeconomic background. The addictive habits that were found are smoking in 37% of patients, alcohol in 8% of them and a tobacco-alcohol association in 8% of cases. Among patients' medical history, HIV was found in 7%, diabetes in 16%, and psychiatric disorders in 5% of cases. The physical examination found: fever in 48% of patients, chronic cough with sputum in 60% of them, weight loss in 75% of cases. Chest radiography showed infiltrates and excavations respectively in 63% and 35% of cases, associated lesions in 27% of cases, and pleural effusion in 4 patients. The antibiogram showed: RH resistance in 67%, RHE resistance in 12%, RHSE resistance in 5%. Treatment protocols that were followed were Km-Mfx-Cfz-E-Z-H-Eto vit B12 in 25%, Bdq-Cfz-Lfx-Lzd-Cs-Z vit B12 in 16% of cases. The average duration of treatment was 16 months. The main side effects of second line antibacillary drugs were digestive disorders in 24% of cases, hematological disorders in 8%, one case of deafness, and two cases of peripheral neuropathy. The evolution was marked by recovery in 48% of cases, death in 12 cases, treatment abandon in 17% and treatment failure in 4% of cases.

Conclusion: The management of MDR-TB is cumbersome, with frequent side effects, hence the need to strengthen the tuberculosis control strategy on the diagnostic, therapeutic and above all preventive levels, and the management of compliance, and making it possible to reduce dropout rates and increase the cure rate.

ملخص

مقدمة: يعتبر السل المقاوم للأدوية المتعددة معضلة صحية رئيسية وعقبة أمام فعالية مكافحة السل في أنحاء العالم ، إذ يشكل تحديًا لمنظمة الصحة العالمية نظرًا لصعوباته التشخيصية والعلاجية.

الوسائل والآليات : عملنا هذا عبارة عن دراسة بأثر رجعي ل 75 مصاب بداء السل المقاوم للأدوية على مستوى مراكز تشخيص داء السل والأمراض التنفسية لجهة مراكش- أسفي خلال الفترة الممتدة ما بين يناير 2012 وأبريل 2022

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد الخصائص الوبائية والسريية والطرق العلاجية للمرضى.

النتائج: متوسط عمر المرضى هو 36 عاما، مع هيمنة للذكور بنسبة 65% ، 69% من المرضى من أصل حضري، 61% عاطلون عن العمل، و 65% من المرضى لديهم مستوى إجتماعي وإقتصادي منخفض. أما في ما يخص العادات السامة فالتدخين سُجل لدى 37% من المرضى والكحول لدى 8% من المرضى. وجد فيروس نقص المناعة البشرية لدى 7% من الحالات والسكري لدى 16% وبعض الأمراض النفسية لدى 5% من الحالات. ولوحظت الحمى لدى 48% من الحالات، والسعال المزمن مع تنخم لدى 60%، وفقدان الوزن لدى 75% من الحالات. وقد أظهر تصوير الأشعة للصدر ارتشاحات بنسبة 63% وحفريات بنسبة 35%، إصابات مختلفة لدى 27% من الحالات، إنصباب جنبي لدى 4 مرضى. فيما سجل إختبار القابلية أن 67% من الحالات أظهرت مقاومة ل RH، و 12% من الحالات أظهرت مقاومة ل RHS، و 5% من الحالات أظهرت مقاومة ل RHSE. كان متوسط مدة العلاج 16 شهراً، وتتمثل الآثار الجانبية الرئيسية للأدوية المضادة للسل المقاوم للأدوية في إضطرابات الجهاز الهضمي لدى 24% من الحالات، إضطرابات الدم في 8% من الحالات، وحالة واحدة من

الصمم وحالتين من إعتلال الأعصاب المحيطية. بالنسبة لنتائج العلاج تم الشفاء في 48% من الحالات، وتم تسجيل وفاة 12 حالة، وتم التخلي عن العلاج في 17% من الحالات وتم تسجيل فشل العلاج لدى 4% من الحالات.

الخاتمة: تعتبر إدارة السل المقاوم للأدوية المتعددة مرهقة مع وجود العديد من الآثار الجانبية أثناء العلاج، ومنه وجب ضرورة تعزيز استراتيجيات مكافحة السل على المستويات التشخيصية والعلاجية وخصوصا الوقائية، والمراقبة للتقليل من معدلات التخلي عن العلاج والرفع من معدلات الشفاء.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale.**
Célébration de la Journée mondiale de lutte contre la tuberculose et lancement de la 6ème campagne nationale de dépistage de la tuberculose,2022.
Disponible sur:
(<https://www.sante.gov.ma/Pages/communiqués.aspx?communiqueID=408>)(consulté le 30.09.2022).
2. **Benfenatki N.**
La Tuberculose multirésistante.
La Revue de Médecine Interne 2009;30:5268-72.
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2009.09.016>.
3. **Tritar F, Daghfous H, Ben Saad S, Slim–Saidi L.**
Prise en charge de la tuberculose multirésistante.
Revue de Pneumologie Clinique 2015;71:130-9.
<https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2014.05.001>.
4. **LaFreniere M, Dam D, Strudwick L, McDermott S.**
Résistance aux antituberculeux au Canada : 2018.
Relevé des maladies transmissibles au Canada 2020;46,1:10-6.
<https://doi.org/10.14745/ccdr.v46i01a02f>.
5. **Piubello A, Aït–Khaled N, Caminero JA, Chiang C–Y, Dlodlo RA, Fujiwara PI,et al.**
Guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante.
Paris, France: Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, 2018:13.
6. **BAINA S.**
Prise en charge de la tuberculose multi–resistance au Maroc experience de l’hospital moulay yousef.
Thèse Doctorat Médecine,Rabat;2014,n° 53,152 pages.
7. **World Health Organization.**
Global tuberculosis report 2021. Geneva: 2021.

8. **Organisation mondiale de la Santé.**
Rapport sur la tuberculose dans le monde. Genève: 2020.
9. **Iraqi G, Daoudi D, Aqachmar Y.**
Guide de prise en charge de la tuberculose pharmaco–résistante au maroc.Maroc: 2019.
10. **Briand M.**
Tuberculose multirésistante : stratégies thérapeutiques actuelles et place de la bédaquiline (Sirturo).
Thèse Doctorat Médecine, Rennes;2016,n°,148 pages.
11. **Shibabaw A, Gelaw B, Gebreyes W, Robinson R, Wang S–H, Tessema B.**
The burden of pre–extensively and extensively drug–resistant tuberculosis among MDR–TB patients in the Amhara region, Ethiopia.
PLoS ONE 2020;15:e0229040.
[https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229040.](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229040)
12. **Dagne B, Desta K, Fekade R, Amare M, Tadesse M, Diriba G, et al.**
The Epidemiology of first and second–line drug–resistance Mycobacterium tuberculosis complex common species: Evidence from selected TB treatment initiating centers in Ethiopia.
PLoS ONE 2021;16:e0245687.
[https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245687.](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245687)
13. **Elmghari M, Zaghba N, Benjelloun H, Yassine N.**
La tuberculose multirésistante.
Revue des Maladies Respiratoires 2017;34:A218.
[https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.519.](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.519)
14. **Paz M, Argemi X, Schramm F, Mielcarek M, Kassegne L, Hansmann Y, et al.**
Tuberculose multirésistante: une prise en charge qui pèse lourd aux hôpitaux universitaires de Strasbourg.
Revue des Maladies Respiratoires 2019;36:1011–8.
[https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.07.006.](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.07.006)

15. **Jridi S, Hammi S, Bourkadi J.**
Le profil radiologique des patients porteurs de tuberculose multirésistante.
Revue des Maladies Respiratoires 2017;34:A219.
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.522>.
16. **Elhamdouni M.**
Stratégies thérapeutiques du traitement de la tuberculose pulmonaire et la tuberculose résistante chez la population marocaine (région rabat–salé–Kénitra).
Thèse Doctorat Médecine, Rabat;2019,n° 17/18 CSVS,155 pages.
17. **Leung ECC, Leung CC, Kam KM, Yew WW, Chang KC, Leung WM, et al.**
Transmission of multidrug–resistant and extensively drug–resistant tuberculosis in a metropolitan city.
Eur Respir J 2013;41:901–8.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00071212>.
18. **Cheng S, Hide M, Pheng SH, Kerléguer A, Delvallez G, Sam S, et al.**
Resistance to Second–Line Anti–TB Drugs in Cambodia: A Phenotypic and Genetic Study.
Infection and Drug Resistance 2021;14:1089–104.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S289907>.
19. **Larbani B, Benkacimi A, Adimi W, Djedjig K, Bourekoua W, Fezaa K, et al.**
Analyse d’une cohorte de patients pris en charge pour tuberculoses multirésistantes.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités 2020;12:163–4.
<https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.362>.
20. **Adambounou TAS, Aziagbe KA, Ako AM, Toundoh N, Gbadamassi AG, Efalou P, et al.**
Aspects épidémiologiques et évolutifs de la tuberculose multirésistante au Togo.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités 2020;12:165.
<https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.367>.
21. **Serhane H, Maliki L, Amro L, Sajai H, Alaoui Yazidi A.**
Tuberculose multirésistante : à propos de 8 cas.
Revue des Maladies Respiratoires 2014;31:A165.
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2013.10.580>.

22. **Achrane J, Benataya H, Bourkadi J, Benamor J, Marc K.**
Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des patients atteints de tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire résistante : à propos de 147 cas.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités 2020;12:162–3.
<https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.360>.
23. **Rakotomizao JR, Rakotondrabe I, Nandimbiniaina A, Rasoafaranirina MO, Rakotoson J, Andrianarisoa A.**
Issues de la prise en charge de la tuberculose multirésistante au CHU d’Antananarivo.
Revue des Maladies Respiratoires 2017;34:A217–8.
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.518>.
24. **Grefte S, Gros I, Cruaud P, Hornstein M, Fain O, Poirier C, et al.**
Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans trois hôpitaux français.
Médecine et Maladies Infectieuses 2011;41:20–4.
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2010.07.003>.
25. **Okemba–Okombi FH, Ndinga Essango E, Ossibi–Ibara BR, Bopaka RG, Ossale–Abacka KB, Kaswa M, et al.**
Évaluation de la prise en charge de la tuberculose multirésistante au Congo.
Revue des Maladies Respiratoires 2019;36:A258.
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.10.598>.
26. **Lan Y, Li Y, Chen L, Zhang J, Zhang H.**
Drug resistance profiles and trends in drug–resistant tuberculosis at a major hospital in Guizhou Province of China.
IDR 2019;Volume 12:211–9.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S188538>.
27. **Atif M, Ahmed W, Nouman Iqbal M, Ahmad N, Ahmad W, Malik I, et al.**
Frequency and Factors Associated With Adverse Events Among Multi–Drug Resistant Tuberculosis Patients in Pakistan: A Retrospective Study.
Front Med 2022;8:790718.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.790718>.

28. **Mugauri DH, Chirenda J, Juru T, Mugurungi O, Shambira G, Gombe N, et al.**
The epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Bulawayo and Matabeleland South provinces, Zimbabwe 2017.
IJID Regions 2022;3:37–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2022.03.004>.
29. **Ferchichi M, Ben Saad S, Ben Mansour A, Gheribi W, Naffati O, Bel Hadj S, et al.**
Facteurs prédictifs d'échec thérapeutique de la tuberculose multirésistante.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités 2021;13:211–2.
<https://doi.org/10.1016/j.rmra.2020.11.466>.
30. **Jeong HE, Bea S, Kim JH, Jang SH, Son H, Shin J–Y.**
Socioeconomic disparities and multidrug-resistant tuberculosis in South Korea: Focus on immigrants and income levels.
Journal of Microbiology, Immunology and Infection 2022;S1684118222001438.
<https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.08.014>.
31. **Ahui BJM, Horo K, Bakayoko AS, Kouassi AB, Anon JC, Brou–Gode VC, et al.**
Évaluation du traitement de la tuberculose multi-résistante en Côte d'Ivoire de 2008 à 2010. *Revue de Pneumologie Clinique* 2013;69:315–9.
<https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2013.08.002>.
32. **Diallo FBA, Diallo BD.**
Tuberculose multirésistante en Guinée : analyse des résultats du traitement de la cohorte 2016 dans la ville de Conakry.
Revue des Maladies Respiratoires 2019;36:A254.
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.10.588>.
33. **Nacef L, Abbad I, Lehachi A, Abderrahim S, Hadjer N, Kheloui Y, et al.**
Tuberculose multi-résistante : à propos de 26 cas.
Abstract Rev des Mal Resp 2013;175–176.
34. **Horo K, Aka–Danguy É, Kouassi Boko A, N'gom AS, Gode CV, Ahui Brou JM, et al.**
Tuberculose multirésistante : à propos de 81 patients suivis dans un service de pneumologie en Côte d'Ivoire.
Revue de Pneumologie Clinique 2011;67:82–8.
<https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2010.06.002>.

35. **Uffredi M–L, Truffot–Pernot C, Dautzenberg B, Renard M, Jarlier V, Robert J.**
An intervention programme for the management of multidrug–resistant tuberculosis in France.
International Journal of Antimicrobial Agents 2007;29:434–9.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.11.023>.
36. **Diriba G, Alemu A, Tola HH, Yenew B, Amare M, Eshetu K, et al.**
Pre–extensively drug–resistant tuberculosis among multidrug–resistant tuberculosis patients in Ethiopia: a laboratory–based surveillance study.
IJID Regions 2022;5:39–43.
<https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2022.08.012>.
37. **Faustini A, Hall AJ, Perucci CA.**
Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review.
Thorax 2006;61:158.
<https://doi.org/10.1136/thx.2005.045963>.
38. **Ferrara G, Richeldi L, Bugiani M, Cirillo D.**
Management of multidrug–resistant tuberculosis in Italy.
The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 2005;9:507–513.
39. **Loddenkemper R, Sagebiel D, Brendel A.**
Strategies against multidrug–resistant tuberculosis.
European Respiratory Journal 2002;20:66 –77.
<https://doi.org/10.1183/09031936.02.00401302>.
40. **Pair DW, Ruey SL.**
Drug–resistant tuberculosis in Taipei 1996–1999.
Wang, P. D., & Lin, R. S. (2001). Drug–resistant tuberculosis in Taipei, 1996–1999.
American Journal of Infection Control 2001;29(1), 41–47.
<https://doi:10.1067/mic.2001.110779>

41. **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.
<https://doi.org/10.1136/thx.2004.026922>.

42. **Mdivani N, Zangaladze E, Volkova N, Kourbatova E, Jibuti T, Shubladze N, et al.**
High prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in Georgia.
International Journal of Infectious Diseases 2008;12:635–44.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.03.012>.

43. **Smaoui Fourati S, Mzid H, Marouane C, Kammoun S, Messadi–Akrouf F.**
Tuberculose multirésistante : épidémiologie et facteurs de risque.
Revue de Pneumologie Clinique 2015;71:233–41.
<https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2015.03.004>.

44. **Barroso EC, Mota RMS, Santos RO, Sousa ALO, Barroso JB, Rodrigues JLN.**
Risk factors for acquired multidrug-resistant tuberculosis.
J Pneumologia 2003;29:89–97.
<https://doi.org/10.1590/S0102-35862003000200008>.

45. **Arevalo M, Solera J, Cebrian D, Bartolome J, Robles P.**
Risk factors associated with drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Castilla-la-Mancha (Spain).
Eur Respir J 1996;9:274–8.
<https://doi.org/10.1183/09031936.96.09020274>.

46. **Van Deun A, Salim MA, Das AP, Bastian I, Portaels F.**
Results in standardised regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh.
Int j Tuberc Lung Dis 2004;8(5):560–567

47. **Escudero E, Peña JM, Alvarez SR.**
Multidrug-resistant tuberculosis without HIV infection: success with individualised therapy
Int j Tuberc Lung Dis 2005;10(4):409–414.

48. **Avendaño M, Goldstein R.**
Multidrug–Resistant Tuberculosis: Long Term Follow–Up of 40 Non–HIV–Infected Patients. *Canadian Respiratory Journal* 2000;7:383–9.
<https://doi.org/10.1155/2000/457905>.
49. **Rodriguez M, Monedero I, Caminero JA, Encarnación M, Dominguez Y, Acosta I, et al.**
Successful management of multidrug–resistant tuberculosis under programme conditions in the Dominican Republic.
Int j Tuberc Lung Dis 2013;17:520–5.
<https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0481>.
50. **Watthananukul T, Liabsuetrakul T, Pungrassami P, Chongsuvivatwong V.**
Effect of Global Fund financial support for patients with multidrug–resistant tuberculosis.
Int j Tuberc Lung Dis 2020;24:686–93.
<https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0353>.
51. **Kwak N, Kim HR, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Yim J.**
Multidrug–resistant tuberculosis over 20 years at a referral hospital in South Korea: trends and outcomes.
Int j Tuberc Lung Dis 2019;23:174–80.
<https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0295>.
52. **Vázquez GR, Anibarro L, Fernandez VA.**
Multidrug–resistant tuberculosis in a low–incidence region shows a high rate of transmission.
The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 2007.
53. **Yang TW, Park HO, Jang HN, Yang JH, Kim SH, Moon SH, et al.**
Side effects associated with the treatment of multidrug–resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea: A retrospective study.
Medicine 2017;96:e7482.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007482>.

54. **Jridi S, Hammi S, Bourkadi JE.**
Le délai de négativation des BK chez les patients tuberculeux multirésistants.
Revue des Maladies Respiratoires 2017;34:A219–20.
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.524>.
55. **Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al.**
Treatment of Highly Drug–Resistant Pulmonary Tuberculosis.
N Engl J Med 2020;382:893–902.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>.
56. **M'Barek NEH, Daghfous H, Ben Mansour A, Ben Saad S, Zoghlami M, Slim L, et al.**
Peut-on prédire la guérison d'une tuberculose multirésistante en Tunisie.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités 2020;12:164.
<https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.363>.
57. **Poka–Mayap V, Balkissou Adamou D, Pefura–Yone EW, Kuaban C.**
Déterminants de l'ototoxicité induite par les aminosides au cours du traitement de la
tuberculose multirésistante au Cameroun.
Revue des Maladies Respiratoires 2017;34:A218–9.
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.521>.
58. **Jridi S, Hammi S, Bourkadi JE.**
Les effets secondaires aux antibacillaires de 2e ligne chez les patients tuberculeux
multirésistants TB–MDR.
Revue des Maladies Respiratoires 2017;34:A219.
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.523>.
59. **Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliauskas S, Kuksa L, et al.**
Surveillance of adverse events in the treatment of drug–resistant tuberculosis: first global
report.
Eur Respir J 2019;54:1901522.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01522-2019>.

60. Perriot J, Chambonnet E, Eschalier A.
Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge.
Revue des Maladies Respiratoires 2011;28:542–55.
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.10.034>.
61. Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, Ibraim E, Caminero JA, De Vries G, et al.
European Union Standards for Tuberculosis Care.
Eur Respir J 2012;39:807–19.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00203811>.
62. Zignol M, Sismanidis C, Falzon D, Glaziou P, Dara M, Floyd K.
Multidrug-resistant tuberculosis in children: evidence from global surveillance.
Eur Respir J 2013;42:701–7.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00175812>

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب

والبعيد، للصالح والطيح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 081

سنة 2023

علاج السل المقاوم للأدوية في جهة مراكش-آسفي: دراسة بأثر رجعي من 2012 إلى 2022

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/03/08

من طرف

الآنسة كريمة كرنامي

المزداة في 26 يونيو 1997 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سل مقاوم للأدوية - علاج - أدوية مضادة للسل - تطور

اللجنة

الرئيس

أ. بنجلون حرزيمي

السيد

المشرفة

أستاذ في طب الجهاز التنفسي

س. أيت بطاهر

السيدة

أستاذة في طب الجهاز التنفسي

ه. جلال

السيد

الحكام

أستاذ في طب الأشعة

ه. جناح

السيد

أستاذ في طب الجهاز التنفسي