

Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique

Université Kankou Moussa
(Faculté des Sciences de la Santé)



Année Universitaire : 2021 – 2022

République du Mali

Un Peuple – Un But – Une Foi



Thèse : N°007/23/

THEME

**ETUDE SUR L'UTILISATION DE LA PYRIDOXINE DANS LA PRISE
EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES DES
ANTITUBERCULEUX DANS LES CENTRES DE SANTE DE
REFERENCE DES COMMUNES I ET II DU DISTRICT DE BAMAKO
DE MARS 2022 A FEVRIER 2023**

Présentée et soutenue publiquement le : 02/05/2023 devant le jury de la Faculté des Sciences
de la Santé (Médecine et Pharmacie) par :

M^{lle} Idiatou Barry THIAM

Pour l'obtention du grade de **Docteur en Pharmacie**

(Diplôme d'Etat)

Jury :

Président du jury : **Pr Sekou BAH**

Membre du jury : **Dr Issa COULIBALY**

Directeur de thèse : **MCA Dianguina SOUMARE**

Co-Directeur de thèse : **Dr Mahamadou BALLO**

Liste des enseignants de l'Université Kankou Moussa

(Faculté des sciences de la Santé)

ADMINISTRATION

RECTEUR : Pr Siné BAYO

PRESIDENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE ET PEDAGOGIQUE : Pr Hamar
Alassane Traoré

SECRETAIRE PRINCIPAL : Mr Amougnon DOLO

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R ET PAR GRADE

I. D.E.R CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

PROFESSEURS

Mr Alhousseini AG MOHAMED	ORL
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie générale
Mr Amadou I DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Aly Douro TEMBELY	Urologie
Mr Nouhoun ONGOIBA	Anatomie et chirurgie générale
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie et Réanimation
Mr Djibo Mahamane DJANGO	Anesthésie et Réanimation
Mr Sadio YENA	Chirurgie cardio-thoracique
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie générale
Mr Drissa KANIKOMO	Neurochirurgie
Mr Adégné Pierre TOGO	Chirurgie générale
Mr Allassane TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Youssouf TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Niani MOUNKORO	Gynéco-Obstétrique
Mme Doumbia Kadiatou SANGARE	ORL
Mr Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
Mr Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie Thoracique
Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale
Mr Soumaïla KEITA	Chirurgie Générale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Ibrahim TEGUETE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Générale
Mr Amadou TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Madiassa KONATE	Chirurgie Générale
Mr Hamady COULIBALY	Stomatologie
Mr Sékou KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Madani DIOP	Anesthésie Réanimation
Mr Almoustapha Issa MANGANE	Anesthésie Réanimation
Mr Abdoul Hamidou ALMEIMOUNE	Anesthésie Réanimation

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Souleymane TOGORA	Stomatologie
Mr Bréhima COULIBALY	Chirurgie Générale
Mr Abdoul Kadri MOUSSA	Traumatologie
Mr Mamadou NDIAYE	Radiologie

ASSISTANT

Mr Zakary SAYE	Oncologie Chirurgicale
----------------	------------------------

II. D.E.R SCIENCES FONDAMENTALES

PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHES

Mr Siné BAYO	Anatomie pathologie-Histo -Embryologie
Mr Bakary CISSE	Biochimie
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie pathologie
Mr Lassine SIDIBE	Chimie Organique
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Mahamadou Ali THERA	Parasitologie Mycologie
Mr Bakarou KAMATE	Anatomie pathologie
Mr Abdoulaye DJIMDE	Parasitologie Mycologie

Mr Issiaka SAGARA

Math-Bio-Statistique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Boureïma KOURIBA

Immunologie

Mr Aboulaye KONE

Parasitologie

MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHES

Mr Amadou KONE

Biologie Moléculaire

Mr Mahamadou Z SISSOKO

Méthodologie de la Recherche

Mr Karim TRAORE

Méthodologie de la Recherche

Mr Bourama COULIBALY

Histologie-embryologie et anatomopathologie

Mr Souleymane DAMA

Parasitologie-Mycologie

Mr Mohamed M'BAYE

Physiologie

Mr Amadou NIANGALY

Parasitologie-Mycologie

Mr Laurent DEMBELE

Parasitologie-Mycologie

MAITRES ASSISTANTS

Mr Souleymane SANOGO

Physique

Mr Charles ARAMA

Immunologie

ASSISTANTS

Mr Abdoulaye FAROTA

Chimie Physique-Chimie Générale

Mr Aboudou DOUMBIA

Chimie Générale

III. D.E.R MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

PROFESSEURS

Mr Toumani SIDIBE

Pédiatrie

Mr Mamadou Marouf KEITA

Pédiatrie

Mr Saharé FONGORO

Néphrologie

Mr Baba KOUMARE

Psychiatrie

Mr Dapa Aly DIALLO

Hématologie

Mr Hamar Allassane TRAORE	Médecine Interne
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mr Siaka SIDIBE	Imagerie Médicale
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-Entérologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Doauda K. MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Youssoufa M. MAIGA	Neurologie
Mr Yacouba TOLOBA	Pneumologie
Mme Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mme TRAORE Fatoumata DICKO	Pédiatrie et génétique Médicale
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mme Kaya Assétou SOUKHO	Médecine Interne
Mr Abdoul Aziz DIAKITE	Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Adama DICKO	Dermatologie
Mr Koniba DIABATE	Biophysique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Mody CAMARA	Imagerie Médicale
Mr Djibril SY	Médecine Interne
Mme SOW Djénébou SYLLA	Endocrinologie

MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamadou N'DIAYE	Imagerie Médicale
Mr Issiaka DIARRA	Anglais

ASSISTANTS

Mme DEMBELE Maimouna SIDIBE	Rhumatologie
Mr Bah TRAORE	Endocrinologie
Mr Modibo MARIKO	Endocrinologie

CHARGES DE COURS

Mr Madani LY

Oncologie Médicale

IV. D.E.R SANTE PUBLIQUE

PROFESSEURS

Mr Hamadoun SANGHO

Santé Publique

Mr Cheick Oumar BAGAYOKO

Informatique Médicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Oumar SANGHO

Santé Communautaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Aldiouma KODIO

Anglais

MAITRES ASSISTANTS

Mr Abdramane COULIBALY

Anthropologie Médicale

Mr Seydou DIARRA

Anthropologie Médicale

Mr Cheick Abou COULIBALY

Santé Publique

CHARGES DE COURS

Mr Birama DIAKITE

Economie de la Santé

Mr Mahamane KONE

Santé au travail

Mr Ali WELE

Management

Mr Cheick Tidiane TANDIA

Santé Publique

V. D.E.R SCIENCES PHARMACEUTIQUES

PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHES

Mr Saibou MAIGA

Législation

Mr Gaoussou KANOUTE

Chimie Analytique/ Bromatologie

Mr Ousmane DOUMBIA

Chimie Thérapeutique

Mr Aboulaye DABO	Zoologie
Mr Moussa SAMAKE	Botanique
Mr Benoit Yaranga KOUMARE	Chimie Inorganique
Mr Ababacar MAÏGA	Toxicologie
Mr Lassine SIDIBE	Chimie Organique
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Biologie Cellulaire
Mr Cheick Oumar BAGAYOGO	Informatique
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie
Mr Alhassane TRAORE	Anatomie
Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Anatomie
Mr Siaka SIDIBE	Biophysique
Mr Abdoulaye DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
Mr Daouda Kassoum MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Satigui SIDIBE	Pharmacie Vétérinaire
Mr Mahamadou Ali THERA	Parasitologie-Mycologie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie de la Recherche
Mr Daba SOGODOGO	Physiologie Humaine
Mme DOUMBO Safiatou NIARE	Parasitologie-Mycologie
Mr Aldiouma GUINDO	Hématologie
Mr Sékou BAH	Pharmacologie
Mr Issaka SAGARA	Maths-Bio-Statistiques

**MAITRES DE CONFERENCES AGREGES / MAITRES DE CONFERENCES
/ MAITRES DE RECHERCHES**

Mr Ousmane SACKO	Cryptogamie
Mr Bourèma KOURIBA	Immunologie
Mr Abdoulaye KONE	Méthodologie de la recherche
Mr Drissa TRAORE	Soins Infirmiers
Mr Boubacar Sidiki Ibrahim DRAME	Biochimie
Mr Sidi Boula SISSOKO	Histologie-Embryologie
Mr Mahamane HAIDARA	Pharmacognosie
Mr Abdoul K MOUSSA	Anatomie
Mr Madiassa KONATE	Anatomie

Mr Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Générale
Mr Amadou TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Bourama COULIBALY	Biologie Cellulaire
Mr Mohamed MBAYE	Physiologie
Mr Koniba DIABATE	Biophysique
Mr Souleymane DAMA	Parasitologie-Mycologie
Mr Laurent DEMBELE	Parasitologie-Mycologie
Mr Amadou NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
Mme MINTA Djénébou TRAORE	Sémiologie Médicale
Mr Hamadoun Abba TOURE	Bromatologie
Mr Lossény BENGALY	Pharmacie Hospitalière
Mr Tidiane DIALLO	Toxicologie
Mr Ibrahima GUINDO	Bactériologie-Virologie
Mr Housseini DOLO	Santé Publique

MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHES

Mr Dominique ARAMA	Chimie Thérapeutique
Mr Yaya GOÏTA	Biochimie
Mr Aboubacar DOUMBIA	Bactériologie-Virologie
Mr Mohamed Ag BARAÏKA	Bactériologie-Virologie
Mr Yaya COULIBALY	Droit et éthique
Mr Hamma MAÏGA	Législation-Galénique
Mr Bakary Moussa CISSE	Galénique Législation
Mr Boubacar ZIBEROU	Physique
Mr Hamadoun DIALLO	Anatomie
Mr Aboudou DOUMBIA	Chimie Générale
Mr Souleymane SANOGO	Biophysique
Mr Charles ARAMA	Immunologie
Mr Issiaka DIARRA	Anglais
Mr Aboubacar Tiètiè BISSAN	Analyse Biomédicale
Mr Issa COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
Mme Salimata MAÏGA	Bactériologie-Virologie

ASSISTANTS

Mr Dougoutigui TANGARA	Chimie Minérale
Mr Abdourhamane DIARRA	Hydrologie
Mme SAYE Bernadette COULIBALY	Chimie Minérale
Mr Abdoulaye KATILE	Math-Bio-Statistique
Mr Aboubacar SANGHO	Droit-Ethique-Législation-Pharmaceutique
Mme Traoré Assitan KALOGA	Droit-Ethique-Législation-Pharmaceutique
Mr Mahamadou BALLO	Pharmacologie
Mr Abdoulaye GUINDO	Pharmacologie
Mr Bah TRAORE	Endocrinologie-Métabolisme-Nutrition
Mr Modibo MARIKO	Endocrinologie-Métabolisme-Nutrition
Mme Aïssata MARIKO	Cosmétologie

CHARGES DE COURS

Mr Biraman Djan DIAKITE	Economie de la Santé
Mr Mahamane KONE	Santé au Travail
Mr Maman Yossi	Technique d'Expression et de Communication
Mr Amassagou DOUGNON	Biophysique
Mr Abdoulaye FAROTA	Chimie Physique

DEDICACES

A Allah,

Le tout Miséricordieux, Le très Miséricordieux pour avoir guidé mes pas et m'avoir assisté depuis toujours.

Louange à TOI Seigneur des mondes et des cieux qui m'a tout donné dans la vie, particulièrement en ce jour solennel où je m'appête à faire un pas décisif dans ma vie. Par Ta grâce j'ai pu terminer ce travail et je tiens encore à Vous demander humblement de m'assister, me guider et me donner l'esprit d'un bon pharmacien qui saura appliquer la science qu'il a apprise dans le plus grand respect des principes fondamentaux de la vie humaine.

Alhamdulillah, Alhamdulillah, Alhamdulillah... Lequel donc des bienfaits de votre Seigneur nierez-vous ? (S55. V13)

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leurs exprimer mon amour sincère et toute ma gratitude.

A ma mère : Saran CISSE

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

Toujours prête à tout donner, toujours prête à pardonner, toujours la plus courageuse et de loin la plus généreuse.

Merci Dame de valeurs et de principes.

Que Dieu t'accorde une longévité pleine de santé et de voir le fruit de tous tes efforts incha'ALLAH.

Je t'aime **Maman**.

A mon père : Cheick Mohamed THIAM

Mon père est un homme unique. Il a cru en moi, il m'a protégé, m'a grondé, m'a forgé, et en plus de tout ça, il m'a aimé inconditionnellement.

Il n'y a pas assez de mots pour décrire combien mon père compte pour moi et l'influence qu'il a toujours eu sur moi. Depuis ma tendre enfance, tu es mon plus fort repère.

Qu'ALLAH t'accorde santé, bonheur, succès et puisse te garder longtemps auprès de nous incha'ALLAH.

Merci pour ce que tu as été pour moi, un chemin de sérénité.

Merci à toi Grand Homme.

Je t'aime beaucoup papa.

A mon fils : Mahamadou I.H DIARRA

Te mettre au monde, te regarder grandir, partager ta vie, tout simplement t'avoir pour fils m'a apporté plus de joie que tout au monde.

Tu es tout ce que l'existence m'a donné de plus beau. La source de mon bonheur, ma raison d'être en ce monde.

Mon enfant de lumière, surtout n'oublie pas que tu es tout ce que j'ai de plus précieux. Je t'aime plus que tout.

A mes sœurs : Fanta Fadiga, Maïmouna THIAM

Dieu seul sait les obstacles que j'ai eu à traverser surtout ces dernières années.

Mes pleurs, mes cris, mes peines mais aussi mes rires et les instants de bonheurs, vous les avez endurés et vécus avec moi comme les vôtres sans jamais me juger ni me tourner dos.

Grâce à vous je connais la vraie définition d'une famille unie et prête à tout pour le bonheur de chacun de ses membres.

Puisse ALLAH exaucer nos vœux et nous permettre d'encore plus affiner nos liens de familles incha'ALLAH

A mes frères et sœurs : Ahmed THIAM, Djènèba THIAM, Fanta THIAM, Taliby THIAM, Mamadou THIAM

Loin des yeux mais toujours près du cœur ! Je ne saurais vous témoigner cette reconnaissance et cette joie que j'ai de vous avoir autour de moi.

Nous n'avons pas souvent eu le même point de vue mais j'ai toujours pu compter sur vous, sur votre écoute et votre soutien sans me faire juger.

Qu'ALLAH dans sa miséricorde vous protège, nous permette d'être tous épanouis tous autant que nous sommes et ainsi faire la fierté de nos parents.

Au plaisir de se revoir un jour incha'ALLAH.

Ce résultat est aussi le vôtre.

REMERCIEMENTS

A toute les personnes ayant contribués de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, ainsi qu'à ceux dont j'aurais omis la contribution. Le stress et l'engouement me fait oublier de citer votre encouragements mais sachez que ce n'est pas intentionnelle. Ce dur labeur est aussi le vôtre.

Je suis reconnaissante de vous avoir eu comme mentor **Pr SEKOU BAH**. Vous êtes une inspiration, les mots ne suffiront pas pour vous remercier. Je suis toujours reconnaissante pour votre soutien indéfectible et votre patience sans fin envers ma personne. Merci d'enseigner avec soin, compassion et amour !

Merci au **Dr ISSA COULIBALY**, étant un homme très sollicité vous avez toujours pris le temps pour me guider, me conseiller et me montrer le bon chemin surtout dans l'élaboration de ce travail. Je ne saurai vous présenter toute ma gratitude pour le temps accordé et pour toute votre sympathie à mon rencontre.

A ma grand-mère maternelle : Djènèba KOULIBALY

Braves dames avec la tête sur les épaules, tu as toujours été là pour ta famille. Tu es le pilier de cette dernière, merci d'être celle que tu es.

Qu'ALLAH dans son immensité de protège et veille sur toi.

A mes tantes : Ramata CISSE, M'Ballou CISSE, Djènè CISSE

Je ne saurai vous remercier pour tout votre investissement, votre soutien, et votre profonde considération à mon égard.

Puisse Dieu vous garder et vous protéger.

A mon oncle : Moussa CISSE

Toujours là pour les autres avec un cœur rempli de gentillesse et d'affection.

Merci pour tes nombreux encouragements, ta considération et l'amour que tu portes à ma modeste personne.

A ma cousine : Fouleymatou KABA

Merci pour tout ton soutien, tes encouragements, et tes conseils. Merci également pour tout l'amour dont tu fais preuve.

Puisse Dieu exaucer tes vœux et protéger ta famille.

A mon tonton : Babouya THIAM

Au service de la nation, le pays ne pouvait avoir un homme autant intègre que vous pour le protéger.

Vous avez su remplir votre rôle de père et de conseiller.

Merci pour votre profond soutien et votre considération à mon égard.

Qu'ALLAH dans son immensité vous protège.

A mon grand-père : Feu Cheick Abdoulaye CISSE

Homme de grandeur, de paix, souriants et toujours là pour chacun des membres de sa famille avec ses nombreux conseils. Tu es parti au moment où personne ne s'y attendait en laissant un grand vide.

J'aurais tellement aimé que tu sois présent ce jour mais on dit toujours « Inna lillahi wa inna lillahi rajoun ».

J'espère que tu es fière de moi de là où tu es. Ce travail est tout autant le tien.

Merci pour d'avoir cru en moi et merci pour ton investissement et tous tes conseils.

A ma tante : KEITA Aminata MAIGA

Brave dame, souriante et tellement gentille. J'admire votre bravoure et votre positivité.

Très cher tante je ne saurais vous prouver ma reconnaissance et ma gratitude pour tout votre soutien à l'égard de ma famille et de la mienne.

A mon tonton : Seydou TRAORE

J'ai toujours su compter sur votre soutien et votre grande considération à mon égard.

Vous avez été là chaque fois que je vous ai sollicité qu'importe le moment et pour cela je ne saurais vous en remercier.

Puisse Dieu veiller sur vous.

A ma tante : Djènèba KEITA

Cela fait peut que nous nous connaissons mais votre sagesse m'a le plus attiré. Durant ce laps de temps vous avez été plus qu'une conseillère.

Je ne saurai vous remercier pour l'attention, votre écoute et votre temps.

Qu'ALLAH veille sur vous et vous protège.

Au Dr Richard DOLO

Tu t'es révélé être un véritable frère, une épaule, un ami, un conseiller, et une oreille. J'ai toujours su compter sur ta main tendue à chaque fois que j'en ai eu besoin. Ton aide et ta bienveillance à mon égard a été plus qu'un atout considérable. Toujours là l'un pour l'autre dans le meilleur comme dans le pire. Je ne saurais te remercier d'être toujours là pour moi. Ce travail est aussi le tien.

A mon tonton : Abdoulaye CISSE (CFMAC)

Un homme très admirable, tellement gentil qui m'a surpris par ses nombreuses expériences de la vie et son engouement profond pour son entourage. Merci pour toute votre considération, vos conseils et votre aide à la réalisation de ce document. Je ne saurai vous remercier assez pour tout votre soutien.

A mon ami : Madani Djibril Sanogo

Ta loyauté et ta sincérité font de toi un homme incroyable au grand cœur. Pendant toutes ses années tu as toujours été là à me tendre la main, tu ne m'as jamais jugé tout en étant véridique et sincère envers moi. Merci pour tout ton soutien et ta considération.

Au laboratoire Denk Pharma

Cette étude n'aurait pu être réalisée sans votre aide et votre confiance en nous confiant votre produit. Merci pour votre aide, votre coopération et votre soutien durant cette étude.

Au personnel du service de prise en Charge de la Tuberculose du CS Réf. de la CI

Merci pour votre accueil et votre coopération tout au long de cette étude. Vous m'avez soutenu et appuyé en répondant à mes nombreuses questions mais surtout en me permettant un accès facile à la documentation dont j'avais besoin pour l'étude.

**Au personnel du service de prise en Charge de la Tuberculose du CS Réf. de la
CII**

Merci à tout le personnel du service. Merci pour votre bienveillance, votre soutien, vos encouragements, et vos conseils.

A mes encadreurs de la Pharmacie hospitalière du CHU – Point G

Dr TOURE, Dr BOCOUM, Dr SANOGO, Dr DEMBELE...Je ne saurai vous remercier chacun de vous étant et vous témoigner toute ma profonde gratitude pour votre temps, vos conseils, et la formation qui m'a été donnée.

A mes camarades internes de la Pharmacie hospitalière du CHU – Point G

Dr Oumar Sangaré, Dr Souleymane Khamissogo, Dr Yalcouyé, Kassim OUELLOGUEM, Famakan Diop, Dr Lamine Koné...

Merci pour vos conseils, vos recommandations et vos encouragements

A mes camarades d'équipe : Thierry CISSE, Ouleymatou Sidibé

Vous m'avez ouvert les portes dès le début, accueilli et ouvert les portes dès le début. Merci pour votre écoute, vos conseils, vos recommandations, votre soutien et surtout vos encouragements.

**A mes camarades de classes : Kadia OUATTARA, Ismaëla NIARE, Zeynabou
SAMAKE, Moctar AMADOTOR, Rosalie SOGOBA**

J'ai eu de la chance en vous ayant comme camarade de classes durant ses six (06) dernières années, et avons formé à nous une petite famille en avançant ensemble.

Nous avons toujours su compter et nous entraider les uns, les autres.

Nos fous rires, nos stress, nos bavardages, nos encouragements mutuels vont beaucoup me manquer. Succès à chacun de nous dans nos futures expériences professionnelles.

Merci pour tout.

A l'imprimerie CFMAC

Merci à tout le personnel de l'imprimerie. Notamment **Alphady CISSE, Ali SANGARE...**

Merci pour tout votre soutien, vos encouragements et votre aide.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur Sékou BAH

- ❖ Professeur titulaire de Pharmacologie à la FAPH ;
- ❖ Titulaire d'un PhD en Pharmacologie ;
- ❖ Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;
- ❖ Membre de la société française de pharmacologie et thérapeutique ;
- ❖ Membre du comité technique de Pharmacovigilance ;
- ❖ Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU du Point – G ;
- ❖ Vice doyen de la faculté de Pharmacie ;

Cher maître,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Merci pour les opportunités que vous nous avez données.

Veillez trouver ici, professeur, l'expression de nos sincères remerciements.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE,

Docteur Issa COULIBALY

- ❖ Enseignant chercheur ;
- ❖ Maître-Assistant en gestion à la FAPH/FMOS ;
- ❖ Ancien Président de l'ordre des pharmaciens dans la région de Koulikoro ;
- ❖ Chef de service des examens et concours à la FMOS et FAPH ;

Cher Maître,

Votre travail est stressant. Vous ne comptez plus les heures. Et pourtant vous avez toujours été attentif et compréhensif. Nous tenions à vous remercier pour votre engagement à nos côtés, pour votre enseignement et votre soutien tout au long de l'année. Merci d'avoir été si déterminant dans notre expérience d'apprentissage. Vous avez toujours été disponible pour écouter, répondre aux questions et résoudre toutes nos préoccupations.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE

Docteur Dianguina SOUMARE

- ❖ Maître de Conférences agrégés à la FMOS ;
- ❖ Praticien hospitalier au CHU du Point G ;
- ❖ Chef de service adjoint de Pneumo-phtisiologie du CHU Point G ;
- ❖ Membre de l'Association Nationale de la Formation Continue en Allergologie (ANAFORCAL) ;
- ❖ Membre de la Société de Pneumologie de la Langue Française (SPLF) ;
- ❖ Membre de la Société Malienne de Pneumologie (SOMAP).

Cher Maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de cette thèse. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple.

Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A NOTRE MAÎTRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE :

Docteur Mahamadou BALLO

- ❖ Docteur en Pharmacie ;
- ❖ Capitaine de l'Armée Malienne ;
- ❖ Chef du laboratoire de la polyclinique des Armées Kati ;
- ❖ Assistant en Pharmacologie à la FAPH ;
- ❖ Titulaire d'un master de recherche et professionnel en Pharmacologie et Pharmacie clinique ;
- ❖ Membre de la Société Malienne de Médecine Militaire ;
- ❖ Membre de la Société Burkinabè d'Ethnopharmacologie et d'Ethnobotanique (SBEE) ;
- ❖ PhD student à l'Université Joseph-Ki ZERBO.

Cher Maître,

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance, votre rigueur et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.

LISTE DES SIGLES ET ABBREVIATIONS

ADME	Absorption, Métabolisme, Distribution et Elimination
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ADP	Adénosine Di-Phosphate
AFB	Frottis d'expectoration pour les bacilles acido-résistants
ahpC	Alkyl hydroperoxide reductase C
ARN	Acide Ribonucléique
AUC	Area Under the Curve
ATS	American Thoracic Society
BAAR	Bacilles Acido-Alcool-Résistants
BCG	Vaccin bilié de Calmette et Guérin
BK	Bacille de Kock
CAS	Chemical Abstracts Service
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CL	Clairance
C_{max}	Concentration sérique maximale
CMI	Consumer Medicines Information
CNS	Central Nervous System
COVID-19	Maladie à Coronavirus 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CoA	Coenzyme A
Cp	Comprimé
Cp_{max}	Cinétique plasmatique
CSLS-TBH	La Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH/ Sida, la Tuberculose et les Hépatites Virales
CS Réf CI	Centre de Référence de la Commune I

CS Réf CII	Centre de Référence de la Commune II
CYP1A2	Cytochrome P450 1A2
CYP2C9	Cytochrome 2C9
CYP2C19	Cytochrome 2C19
CYP3A	Cytochrome 3A
DMSO	Di-Méthyl-Sulf-Oxide
DTH	Hypersensibilité de type retardé
E	Ethambutol
EI	Effets Indésirables
GABA	Acide Gamma-Amino-Butyrique
GI	Gastro-Intestinal
H	Isoniazide
h	Heure
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
HDL cholestrol	High Density Lipoproteins
HTA	Hypertension Artérielle
IDSA	Infectious Diseases Society of America
InhA	Protéine porteuse 2-trans-enoyl-acyl réductase
IL-2	Interleukines-2
IPT	Isoniazid Preventive Therapy
ITL	Infection Tuberculeuse Latente
IV	Intraveineuse
KasA	β -cétoacyl ACP synthase
KatG	Catalase-Peroxydase
Ki	Constante inhibitrice
Kg	Kilogramme

L	Litre
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
L-dopa	Lévodopa
Logs	Logarithme
<i>M. Bovis</i>	<i>Mycobacterium bovis</i>
<i>M. Spp</i>	<i>Mycobacterium spp.</i>
MAC	Mycobacterium Avium Complex
MDR-TB	Multi Drug-Resistant Tuberculosis
mg	Milligramme
MIC	Concentration Minimale Inhibitrice
MODS	Microscopie de la sensibilité aux médicaments
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NAD	Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NAPD	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NAT2	N-Acetyl Transférase 2
NO	Nitric Oxyde
NTM	Non Tuberculous Mycobacteria
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OxyR	Regulator of Antioxydant
panD	Aspartate Décarboxylase
PCR	Polymerase Chain Reaction
p. ex	Par exemple
pH	Potentiel Hydrogène
PK	Pharmacokinetic parameter
pKa	Constante d'acidité
POA-	Acide Pyrazinoïque

PO	Per Os
R	Rifampicine
Rev.	Revue
RHZE	Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide + Ethambutol
RHE	Rifampicine + Isoniazide + Ethambutol
RpsA	Ribosomal protein
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SNC	Système Nerveux Central
TAAN	Technologie d'Amplification des Acides Nucléiques
TB	Tuberculose
IDRt	Test Dermo-Réaction à la tuberculine
TEP	Tuberculose Extra pulmonaire
TLIG	Test de Libération d'Interféron Gamma
TNF	Tumor Necrosis Factor
TPM	Tuberculose Pulmonaire
TPP	Thiamine Pyro-Phosphate
TTP	Thiamine Tri-Phosphate
T_{1/2}	Temps de demi-vie
T_{max}	Temps d'atteinte de la concentration maximale
Vd	Volume de distribution
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
Z	Pyrazinamide

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Liste des tableaux

Tableau I : Les différents antituberculeux et leurs posologies.....	19
Tableau II : Nombres de comprimés « Association à dose fixe » à 4 et 2 médicaments. Catégories I et II.....	20
Tableau III : Paramètres pharmacocinétiques de la (R).....	26
Tableau IV : Estimation des paramètres pharmacocinétiques de la population pour les médicaments antimicrobactériens chez les patients adultes.....	35
Tableau V : Quelques interactions INH-médicaments par inhibition et induction de CYP.....	43
Tableau VI : Répartition des patients selon le sexe.....	68
Tableau VII : Répartition des patients par tranches d'âge (en année).....	68
Tableau VIII : Répartition des patients selon la résidence.....	69
Tableau IX : Répartition des patients selon la profession.....	69
Tableau X : Répartition selon le nombre d'épisode de tuberculose.....	69
Tableau XI : Répartition selon le type de TB.....	70
Tableau XII : Répartition selon l'examen bactériologique de crachat à la recherche de BAAR.....	70
Tableau XIII : Répartition selon le test Xpert MTB/RIF.....	70
Tableau XIV : Répartition selon le test IDRt.....	71
Tableau XV : Répartition selon l'examen de biopsie.....	71
Tableau XVI : Répartition des patients ayant un antécédent associé.....	71
Tableau XVII : Répartition des patients selon la ligne de traitement.....	72
Tableau XVIII : Patients présentant des effets indésirables sous antituberculeux....	72

Tableau XIX : Liste des effets indésirables avant l'administration de la pyridoxine.....	73
Tableau XX : Graduation des effets indésirables selon l'OMS.....	74
Tableau XXI : Imputabilité des effets indésirables selon l'OMS.....	74
Tableau XXII : Effets indésirables persistants pendant l'administration de la pyridoxine.....	75
Tableau XXIII : Fréquence d'apparition des effets indésirables pendant l'administration de la pyridoxine.....	76
Tableau XXIV : Liste des effets indésirables persistants pendant l'administration de la pyridoxine.....	76
Tableau XXV : Amélioration des effets indésirables après administration de la pyridoxine.....	77
Tableau XXVI : Situation du traitement de la pyridoxine par les patients.....	77

Liste des figures

Figure 1 : Tuberculose pulmonaire fibrocaverneuse et gros plan sur la bactérie.....	9
Figure 2 : Transmission de la tuberculose.....	10
Figure 3 : Tuberculose miliaire.....	13
Figure 4 : Test microscopique positif de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14
Figure 5 : Culture de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14
Figure 6 : Molécule de Rifampicine (R).....	23
Figure 7 : Mécanismes d'actions des médicaments établis et expérimentaux utilisés pour la chimiothérapie des infections mycobactériennes.....	27
Figure 8 : Molécule de pyrazinamide (Z).....	33
Figure 9 : Métabolisme et activation de l'isoniazide (H).....	38
Figure 10 : Molécule d'isoniazide (H).....	39
Figure 11 : Distribution multimodale de la clairance de l'INH due aux polymorphismes NAT2.....	44
Figure 12 : Molécule d'éthambutol.....	49
Figure 13 : Molécule de pyridoxine.....	54
Figure 14 : Molécule de thiamine.....	58
Figure 15 : Récapitulatif du temps passé par les patients sous pyridoxine.....	75

Table des matières

INTRODUCTION	- 2 -
QUESTIONS DE RECHERCHE	- 4 -
HYPOTHESES DE RECHERCHE.....	- 4 -
LES OBJECTIFS	- 5 -
1. Objectif général	- 5 -
2. Objectifs spécifiques	- 5 -
GENERALITES	- 7 -
1. La tuberculose.....	- 7 -
2. Epidémiologie.....	- 7 -
3. Agent pathogène	- 9 -
4. Mode de transmission	- 10 -
5. Physiopathologie	- 10 -
6. Répartition géographique.....	- 11 -
7. Les différentes formes de tuberculose	- 12 -
8. Symptômes	- 12 -
9. Diagnostiques et tests cliniques	- 13 -
10. Traitement / Prise en charge	- 15 -
MONOGRAPHIE DU REGIME THERAPEUTIQUE	- 19 -
1. Termes et Définitions	- 20 -
2. La Rifampicine	- 22 -
3. Le Pyrazinamide.....	- 32 -
4. L'Isoniazide.....	- 38 -
5. Ethambutol.....	- 49 -
6. La Pyridoxine.....	- 54 -
7. Médicament à base de pyridoxine utilisé (Vit-B-Denk)	- 58 -

METHODOLOGIE	- 64 -
1. Cadre d'étude	- 64 -
2. Type et Période d'étude	- 64 -
3. Population d'étude	- 65 -
4. Critères d'inclusion	- 65 -
5. Critères de non inclusion	- 65 -
6. Echantillonnage	- 65 -
7. Critères de sélection	- 65 -
8. Considérations éthiques	- 66 -
RESULTATS	- 68 -
COMMENTAIRES ET DISCUSSION	- 79 -
1. Difficultés	- 79 -
2. Les limites	- 79 -
3. Profils sociodémographique	- 80 -
4. Antécédents	- 80 -
5. Aspects cliniques	- 81 -
6. Aspects thérapeutiques	- 81 -
7. Les effets secondaires	- 81 -
8. Graduation et imputabilité des effets indésirables	- 82 -
9. Traitements et évolution sous pyridoxine	- 82 -
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	- 85 -
1. Conclusion	- 85 -
2. Recommandations	- 85 -
REFERENCES	- 89 -
ANNEXES	XCIX

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse de première importance au niveau mondiale, due à une mycobactérie, *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), parfois appelée bacille de Koch (BK). Qui atteint le plus souvent les poumons (tuberculose pulmonaire) mais qui peut atteindre d'autres organes (tuberculose extra-pulmonaire) (1). Avec plus de 10 millions de cas par an et entraînant 1,4 millions de morts. Elle est considérée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme une urgence sanitaire au niveau planétaire. C'est une maladie curable par un traitement antibiotique bien conduit. Plus de 95% des décès dus à la tuberculose surviennent dans les pays en développement. Globalement aujourd'hui, un quart de la population mondiale est infecté avec MTB, et 30 pays totalisent à eux seuls 87 % des cas mondiaux. Dans le monde, on estime à 206 030 le nombre de cas de tuberculose multirésistante en 2019, dont 10% de plus qu'en 2018 (2).

Le Mali avait une incidence estimée à 56 cas pour 100 000 habitants en 2016 (3).

Concernant la stratégie thérapeutique quatre antibiotiques de première ligne sont généralement bien tolérés mais qui individuellement ou associés ont des effets indésirables fréquents. La connaissance des effets indésirables inhérents à ces médicaments est importante pour l'identification du médicament responsable et l'établissement d'une démarche pratique envers cette situation clinique. Ces effets indésirables (EI) peuvent se manifester ainsi :

- **L'Isoniazide (H)** responsable d'une neuropathie périphérique et d'une cytolyse hépatique ;
- **La Rifampicine (R)** est un puissant inducteur enzymatique responsable de réactions immuno-allergiques sévères en cas de traitement discontinu ;
- **La Pyrazinamide (Z)** a une hépatotoxicité parfois redoutable ;
- **L'Ethambutol (E)** peut être responsable d'une sévère toxicité oculaire (4).

L'analyse de la littérature fait ressortir l'isoniazide comme principale molécule incriminée dans les EI.

L'isoniazide (INH) est un antituberculeux synthétique qui présente une activité bactéricide vis-à-vis du complexe tuberculosis (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*). Le métabolisme hépatique de l'INH produit de l'hydrazine, à l'origine de **l'hépatotoxicité** de

l'INH. Il existe un polymorphisme génétique concernant l'acétylation de l'INH ce qui permet de définir des acétyleurs lents et des acétyleurs rapides (5).

L'hydrazine serait ainsi responsable de l'hépatotoxicité de l'INH (5) et d'une carence en Pyridoxine résultant de l'effet antagoniste de l'Isoniazide vis-à-vis de la Vitamine B6 (en faisant un blocage de la phosphorylation et une augmentation de l'élimination urinaire de la vitamine B6).

La Pyridoxine est une forme hydrosoluble du complexe vitaminique B que l'on retrouve sous forme naturelle dans de nombreux aliments. Il s'agit d'une vitamine importante servant à prévenir les crises convulsives et les symptômes de neuropathie périphérique (qui se caractérise par une sensation de picotement ou d'engourdissement dans les mains et les pieds) (3).

De nos jours peu d'information sont connues concernant l'apport de la Pyridoxine dans la prise en charge des effets indésirables de la tuberculose au Mali.

Pour combler ce vide, nous avons initié cette étude afin de connaître l'apport de la pyridoxine chez les malades tuberculeux dans la prise en charge des effets indésirables dans les Centres de Santé de Références (CI et CII) de Bamako.

QUESTIONS DE RECHERCHE

Notre travail de recherche soulève la question principale suivante :

- Quel est l'impact de la Pyridoxine dans la prise en charge des effets indésirables causés par les antituberculeux ?

De cette question principale découle les questions spécifiques suivantes :

- Quelle est la fréquence de prescription de la Pyridoxine en association avec le traitement antituberculeux ?
- Quelles sont les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des malades sous Pyridoxine ?
- Quel est le nombre de survenue des effets indésirables avec et sans l'utilisation de la Pyridoxine ?
- Quelle est la fréquence de patients manifestant les effets indésirables liés à l'association ou non du traitement antituberculeux avec la Pyridoxine ?

HYPOTHESES DE RECHERCHE

Comme hypothèse principale :

- La Pyridoxine contribue à diminuer les effets indésirables de l'isoniazide.

De cette hypothèse principale se rattachent quatre sous -hypothèses déclinées ainsi :

- La fréquence de prescription de la Pyridoxine en association avec le traitement antituberculeux augmente ;
- Les paramètres sociodémographiques et cliniques des malades sous Pyridoxine ;
- Le nombre de survenue des effets indésirables diminue avec l'utilisation de la Pyridoxine ;
- La fréquence de patients manifestant les effets indésirables liés à la non association du traitement antituberculeux avec la Pyridoxine augmente ;

Un traitement antituberculeux contenant de l'Isoniazide associé à de la Pyridoxine contribue efficacement à réduire la fréquence de survenue des effets indésirables principalement les neuropathies périphériques.

LES OBJECTIFS

1. Objectif général

Etudier l'apport de la Pyridoxine dans la prise en charge des effets indésirables des antituberculeux.

2. Objectifs spécifiques

- Déterminer les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des malades sous Pyridoxine ;
- Déterminer la fréquence de prescription de la Pyridoxine en association avec le traitement antituberculeux ;
- Mesurer le nombre de survenue des effets indésirables avec ou sans l'utilisation de la Pyridoxine ;
- Calculer la fréquence de patients manifestant les effets indésirables liés à l'association ou non du traitement antituberculeux avec la Pyridoxine.

GENERALITES

GENERALITES

1. La tuberculose

La TB est une maladie humaine ancienne causée par *Mycobacterium tuberculosis* (6) parfois appelée bacille de Koch (1), qui affecte principalement les poumons, faisant de la maladie pulmonaire la présentation la plus courante (6). Cependant, la TB est une maladie multisystémique avec une présentation protéiforme. Le système organique le plus souvent touché comprend le système respiratoire, le système gastro-intestinal (GI), le système lymphoréticulaire, la peau, le système nerveux central, le système musculo-squelettique, le système reproducteur et le foie (7,8).

La TB peut se présenter en une :

- **Infection tuberculeuse latente (ITL) :** La personne infectée n'est pas malade, ne présente aucun symptôme et n'est pas contagieuse, mais d'une certaine façon, elle héberge les mycobactéries. Cette infection peut durer des années ou des décennies.
- **Tuberculose maladie (TB maladie) ou tuberculose contagieuse :** Après ce temps d'infection latente inapparente, 10% environ des personnes infectées développeront une TB maladie plus ou moins rapidement durant leur vie, selon leur âge et leur état immunitaire. La TB maladie survient plusieurs mois et jusqu'à plusieurs années après la contamination mais ce risque de développer la maladie véritable diminue avec le temps et est maximum chez les jeunes enfants (1).

La TB reste une cause importante de maladie et de décès dans les pays développés, en particulier chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli (9,10).

2. Epidémiologie

La TB a une distribution mondiale et plus de deux milliards de personnes (environ 30% de la population mondiale) sont suspectées d'être infectées par MTB. En 2003, l'incidence mondiale de la tuberculose a atteint son apogée mais n'a cessé de décliner depuis. La plupart des nouveaux cas de la maladie en 2016 ont été signalés en Asie (environ 45%), suivie de l'Afrique (environ 25%). L'OMS a signalé en 2016 qu'environ

10,4 millions de personnes ont été infectées par la tuberculose, dont environ 1,7 million sont décédées (11–13).

Bien que présente à l'échelle mondiale, l'épidémiologie de la tuberculose varie considérablement selon les régions :

- L'Inde, l'Afrique subsaharienne, la Micronésie et les îles d'Asie du Sud-Est avaient les taux les plus élevés (100 pour 100 000 personnes ou plus)
- La Chine, l'Europe de l'Est, l'Amérique centrale et du Sud et l'Afrique du Nord avaient des taux intermédiaires (26 à 100 cas pour 100 000 personnes)
- Les États-Unis, le Canada, le Japon, l'Europe occidentale et l'Australie ont enregistré les taux les plus bas (moins de 25 cas pour 100 000 personnes) (14).

Environ 90 à 95% des personnes infectées par MTB ne développent pas la maladie active et restent asymptomatiques, environ 5 à 10% des personnes infectées développent la maladie.

Dans les pays développés, les personnes âgées connaissent les taux les plus élevés de maladie. Les adultes de tous les groupes d'âge risquent d'évoluer vers une maladie active.

Les facteurs de risque de contracter une maladie active comprennent (15) :

- La coinfection par le VIH est 20 à 30 fois plus susceptible de développer une TB active.
- Présence d'autres états immunodéprimés, y compris des agents immunosuppresseurs tels que les corticostéroïdes à long terme et les médicaments anti-TNF ;
- Maladies pulmonaires chroniques ;
- Consommation de produits du tabac ;
- La malnutrition indique un risque plus élevé de progression vers une maladie active, faisant de la TB l'une des principales maladies de la pauvreté ;
- Le diabète présente également un risque accru d'évoluer vers une TB active et de connaître de moins bons résultats de traitement ;
- La consommation d'alcool (plus de 40 g par jour) ;

- Abus de drogues par voie intraveineuse ;
- Pollution intérieure ;
- Silicose ;
- Phase terminale de la maladie rénale ;
- Pontage intestinal ou gastrectomie ;
- Syndromes de malabsorption chronique (14).

3. Agent pathogène

Après transmission à un nouvel hôte par aérosol, on pense que *M. tuberculosis* subit d'abord une phagocytose pulmonaire par des macrophages alvéolaires et des cellules dendritiques résidant dans les tissus. *M. tuberculosis* subit une brève période de réplication intracellulaire sans restriction, au cours de laquelle les cellules infectées migrent vers les ganglions lymphatiques drainants les locaux (16).

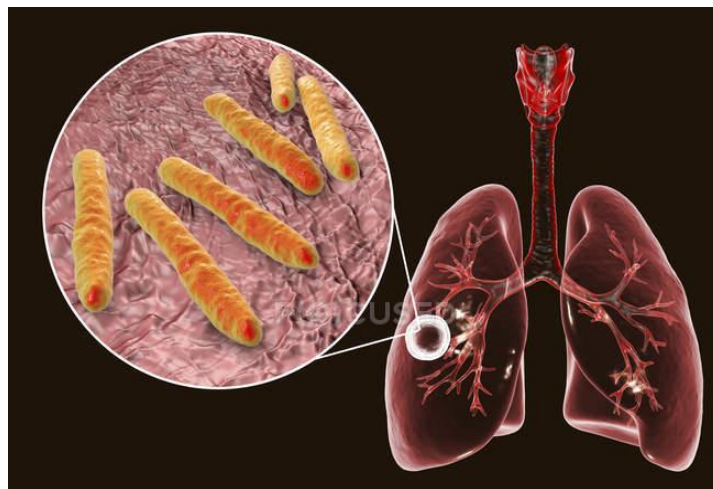


Figure 1: Tuberculose pulmonaire fibrocaverneuse et gros plan sur la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*. (Source : ScienceRF) (16).

Il est classé dans le groupe du complexe MTB, qui comprend quatre autres mycobactéries pouvant provoquer une TB active :

- *Mycobacterium. canettii*,
- *Mycobacterium. microti*,
- *Mycobacterium. Bovis*,
- *Mycobacterium. Africanum* (17).

La coloration de Ziehl-Neelsen et la coloration de Kinyoun sont les plus couramment utilisées pour identifier *M. tuberculosis*. Le test colore les bacilles acido-résistants en rouge vif, ce qui les distingue sur un fond bleu (18).

L'homme est le seul hôte connu dans lequel MTB vit et se reproduit naturellement (19).

4. Mode de transmission

Cet agent infectieux est transmis par voie aérienne, via des gouttelettes contenant les bactéries et expectorées par la toux des malades. L'inhalation d'un petit nombre de gouttelettes contaminées suffit à infecter un individu. Une personne tuberculeuse non traitée peut infecter de 5 à 15 personnes en moyenne chaque année. Des conditions sanitaires et sociales précaires sont souvent associées à la dissémination de la maladie (2).

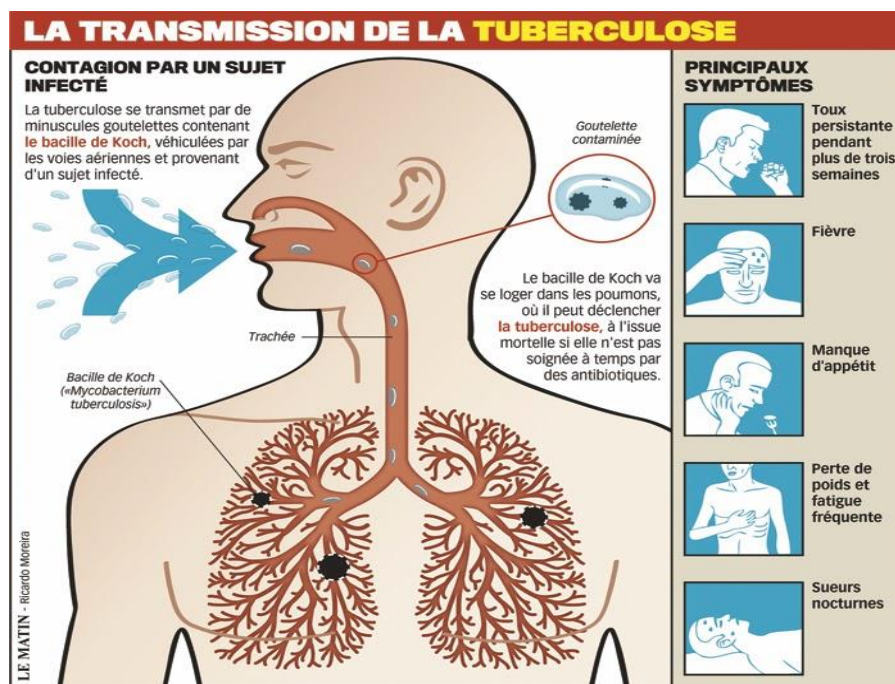


Figure 2: Transmission de la tuberculose. (Source : Scientific Figure on ResearchGate) (2).

5. Physiopathologie

Le dépôt ultérieur de l'organisme dans les poumons peut entraîner quelques résultats possibles, notamment :

- L'élimination immédiate de l'organisme du corps ;
- **Maladie primaire** : L'apparition immédiate d'une maladie active chez l'individu ;
- Infection latente ;
- **Maladie de réactivation** : apparition d'une maladie active plusieurs années après une période d'infection latente.

La capacité du corps à restreindre ou à éliminer efficacement l'inoculum infectieux dépend du statut immunitaire de l'individu, de la génétique et du fait que l'exposition à l'organisme est primaire ou secondaire (20).

La plupart des individus exposés éliminent l'infection à l'aide de l'immunité innée. Environ 30 à 40% des personnes exposées sont infectées, et 5 à 10% des patients atteints d'infections latentes évoluent vers une maladie active au cours de leur vie, le plus souvent au cours des deux premières années. Si elles ne sont pas traitées, la moitié des personnes atteintes de la maladie active meurent (21).

6. Répartition géographique

Au total, 1,5 million de personnes sont mortes de la TB en 2020 (dont 214 000 présentaient également une infection à VIH). À l'échelle mondiale, la tuberculose est la treizième cause de mortalité et la deuxième (02) due à une maladie infectieuse, derrière la COVID-19 (et avant le SIDA).

Selon les estimations:

- 9,9 millions de personnes ont développé la tuberculose dans le monde. Cela concerne 5,5 millions d'hommes, 3,3 millions de femmes et 1,1 million d'enfants.
- En 2020, 1,1 million d'enfants ont développé la tuberculose dans le monde. Chez les enfants et les adolescents, la maladie n'est souvent pas reconnue par les prestataires de soins et elle peut être difficile à diagnostiquer et à traiter.
- Parmi tous les nouveaux cas de tuberculose enregistrés en 2020, 86% sont survenus dans les 30 pays présentant la plus forte charge de la maladie. Deux tiers des cas sont concentrés dans huit pays, avec l'Inde en tête, suivie de la

Chine, de l'Indonésie, des Philippines, du Pakistan, du Nigéria, du Bangladesh et de l'Afrique du Sud.

- L'incidence de la tuberculose régresse d'environ 2% par an à l'échelle mondiale. La baisse cumulée entre 2015 et 2020 se chiffre à 11%, soit un peu plus de la moitié de la cible fixée dans la stratégie pour mettre fin à la tuberculose, qui visait une réduction de 20 % entre 2015 et 2020.
- On estime que le diagnostic et le traitement de la tuberculose ont permis de sauver 66 millions de vies entre 2000 et 2020 (22).

7. Les différentes formes de tuberculose

La tuberculose pulmonaire est l'atteinte la plus fréquente de la tuberculose active. La TB extra pulmonaire est observée chez 10 à 42% des patients, en fonction de divers facteurs hôtes et bactériens (23).

La tuberculose peut également se propager dans :

- L'intestin,
- La colonne vertébrale (mal de Pott),
- Le système nerveux central (méningite tuberculeuse).
- La tuberculose pleurale est considérée comme une tuberculose extrapulmonaire.
- Les patients co-infectés par le VIH et immunodéprimés courent un risque accru de tuberculose extrapulmonaire et disséminée (24).

8. Symptômes

Dans la tuberculose pulmonaire, le symptôme le plus fréquemment rapporté est :

- **Une toux chronique** (la toux est la plupart du temps productive, parfois mêlée de sang) ;
- Des symptômes constitutionnels comme : **la fièvre, la perte de poids, la lymphadénopathie et les sueurs nocturnes** sont fréquemment signalés.

La TB extrapulmonaire peut affecter n'importe quel organe et peut avoir une présentation variée (24).

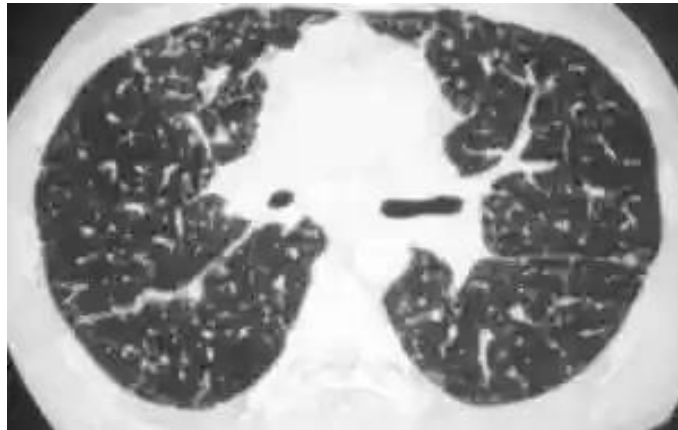


Figure 3: Tuberculose miliaire. (Source: MedicalActu, Tuberculose) (24).

9. Diagnostiques et tests cliniques

La tuberculose active est diagnostiquée en isolant les bacilles du complexe *Mycobacterium tuberculosis* des sécrétions corporelles.

9.1. Diagnostique de la tuberculose pulmonaire

Dans la tuberculose pulmonaire, le test initial comprend :

- Une radiographie pulmonaire ;
- Une évaluation des expectorations.

L'évaluation des expectorations comprend :

- Un frottis de bacilles acido-alcalo-résistants (frottis AFB) ;
- une culture mycobactérienne ;
- un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN).

L'incapacité de produire des expectorations peut parfois être un problème; dans ce cas, une solution saline hypertonique nébulisée peut être utilisée pour induire des expectorations.

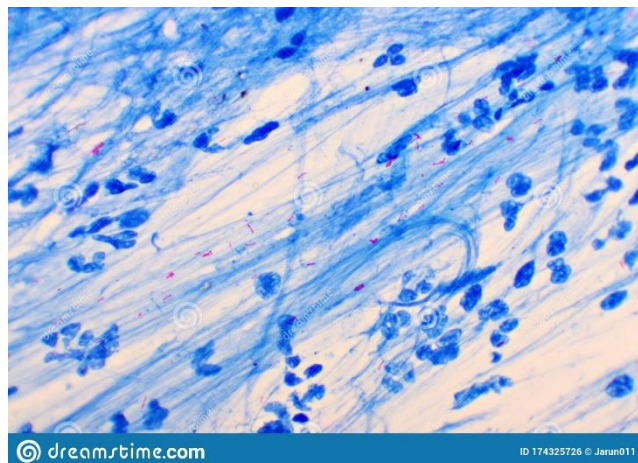


Figure 4: Test microscopique positif de MTB. (Source : dreamstime).

Quelques-uns des tests moléculaires tels que DR-MTB et Xpert MTB/RIF permettent également l'identification d'infections tuberculeuses multirésistante.

Un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) positif sur un seul échantillon d'expectoration est considéré comme suffisant pour le diagnostic de la tuberculose active, quels que soient les résultats du frottis BAAR (25).



Figure 5: Culture de MTB positif. (Source: ElHospital.com, Bogotá: centro piloto en las Américas para el control de la tuberculosis) (25).

9.2. Diagnostic de la tuberculose extra-pulmonaire

Le diagnostic de la TPE active est similaire à celui de la TPM. Le diagnostic définitif est posé en isolant les organismes *M. Tuberculosis* des systèmes d'organes impliqués

(p. ex., épanchement pleural, péricardique, liquide péritonéal, ganglion lymphatique, moelle osseuse, sang, etc.) (26).

9.3. Test de sensibilité aux médicaments

Il existe deux méthodes de détermination de la sensibilité aux médicaments qui sont : les tests phénotypiques et génotypiques (27–29).

Les tests génotypiques sont plus rapides que les méthodes phénotypiques. Le test d'observation microscopique de la sensibilité aux médicaments (MODS) est une méthode basée sur la culture pour différencier le MTB des NTM et la sensibilité aux médicaments à la rifampicine et à l'isoniazide.

9.4. Autres tests

D'autres tests comme :

- Un test cutané à la tuberculine et/ou un test de libération d'interféron gamma doivent être effectués en fonction de la situation ;
- Une bronchoscopie en cas de suspicion clinique élevée avec expectorations négatives ;
- Une biopsie tissulaire (diagnostic d'une TPE).

10. Traitement / Prise en charge

10.1. Prise en charge

Les patients suspects de tuberculose active doivent être isolés avec des précautions contre la transmission par voie aérienne, nécessitant une chambre à pression négative soit à travers un filtre à particules à haute efficacité, soit en évacuant l'air extérieur. Toute personne entrant dans la pièce doit porter des masques aéroporés à haute efficacité (par exemple N-95) pour filtrer le bacille tuberculeux. L'isolement doit se poursuivre jusqu'à ce que les frottis d'expectoration recueillis soient négatifs pour trois déterminations consécutives, généralement après environ 2 à 4 semaines de traitement. Malheureusement, ces mesures ne sont ni pratiques ni possibles dans les pays en développement où la tuberculose est un problème de santé publique (27–29).

10.2. Traitements

Le traitement d'une infection tuberculeuse active nécessite une combinaison de médicaments et comprend une phase intensive et une phase de continuation. La monothérapie ne doit jamais être utilisée pour la maladie active afin de réduire le risque que la mycobactérie développe une résistance aux antibiotiques.

Les médicaments de première ligne sont les schémas thérapeutiques les plus couramment utilisés pour la tuberculose active, notamment :

- **H** : utilisé en association avec la vitamine B6 pour prévenir les neuropathies.
- **R** : les patients doivent subir des tests de la fonction hépatique de base et de suivi car la rifamycine est hépatotoxique.
- **E** : À éviter chez les enfants dont l'acuité visuelle ne peut être déterminée et surveillée, car l'éthambutol peut provoquer une névrite optique.
- **Z** : les patients doivent subir des tests périodiques de la fonction hépatique, des radiographies pulmonaires, des acides uriques sériques et des cultures d'expectorations effectués à 2 ou 3 mois et à la fin du traitement.

La phase intensive comprend une combinaison de quatre médicaments (isoniazide + rifampine + éthambutol + pyrazinamide) administrée pendant deux (02) mois, suivie d'une phase de continuation consistant en une combinaison d'isoniazide et de rifampicine pendant quatre (04) mois (30,31).

Les médicaments de deuxième intention comprennent :

- **Aminoglycoside** injectable : Streptomycine, amikacine et kanamycine.
- **Polypeptides** injectables : Viomycine et capréomycine
- **Fluoroquinolones** : lévofloxacine, gatifloxacine, ofloxacine et moxifloxacine
- **Autres** : acide para-amino-salicylique, éthionamide, cyclosérine, prothionamide, térizidone, linézolide et thioacétazone.

Les antituberculeux de troisième intention sont des médicaments à efficacité variable mais non prouvée contre la maladie. Ils constituent le dernier recours pour les infections totales à tuberculose résistante aux médicaments et comprennent :

- Amoxicilline/acide clavulanique,
- Clarithromycine ;
- Clofazimine ;
- Linézolide ;
- Imipénème/cilastatine.

10.3. La résistance aux médicaments

Tout patient qui développe une DR-MTB doit être référé à un spécialiste des maladies infectieuses.

Les infections à tuberculose multirésistante deviennent de plus en plus courantes.

- Monorésistant - Résistance à tout traitement antituberculeux
- Polyrésistant - Résistance à deux antituberculeux (mais pas à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine)
- Multirésistance aux médicaments - Résistant à l'isoniazide et à la rifampicine
- Extrêmement résistante aux médicaments - Résistance à l'isoniazide et à la rifampicine, ainsi qu'à toute fluoroquinolone et à 1 des 3 médicaments injectables de deuxième ligne.

Une combinaison à haute dose de médicaments de première intention et de deuxième intention est utilisée pour traiter cette affection.

10.4. Prévention de la Tuberculose

Il existe trois (03) stratégies évidentes pour prévenir la tuberculose :

- La vaccination (Vaccin BCG administré à environ 100 millions d'enfants chaque année) ;
- Le contrôle des infections ;
- La chimioprophylaxie ou le traitement préventif à l'isoniazide (IPT).

**MONOGRAPHIE DES
MOLECULES
ANTITUBERCULEUX**

MONOGRAPHIE DU REGIME THERAPEUTIQUE

Tableau I: Les différents antituberculeux et leurs posologies (Source : Nous-même)

DCI	Formes disponibles au Mali	Posologie
Isoniazide (H)	PO* : Cp* dispersible de 75 mg et de 50 mg Cp* enrobé de 300 mg	4 à 5 mg/kg par jour (adulte) 5 à 10 mg/kg par jour (enfant) Maximum : 300 mg/jour À jeun, une prise/jour (matin)
Rifampicine (R)	PO* : Cp* dispersible de 150 mg, ou 75 mg Cp* enrobé de 300 mg	À jeun, une prise/jour (matin) 10 mg/kg par jour (adulte) 10 à 20 mg/kg par jour (enfant)
Pyrazinamide (Z)	PO* : Cp* de 400 mg et de 150 mg	20 à 30 mg/kg par jour Maximum 2 g/jour
Éthambutol (E)	PO : Cp* de 275 mg ou 50 mg	15 à 20 mg/kg par jour (adulte)

*PO : Per Os

*Cp : Comprimé

Tableau II: Nombre de comprimés « Association à Dose Fixe » à 4 et 2 médicaments. Catégories I et III* (Source : CSLS-TBH, Guide technique, 2016)

Poids corporel du patient (kg)	Phase intensive	Phase d'entretien
	2 mois de traitement avec prise quotidienne	6 mois de traitement avec prise quotidienne
	RHZE 150mg + 75mg + 400mg + 275mg de comp	RH 400mg + 150mg de comp
30 – 39	2	1,5
40 – 54	3	2
≥ 55	4	3

***Catégories I :** Nouveaux cas de TPM à frottis positif ; nouveau cas de TPM à frottis négatif et lésions parenchymateuses étendues ; nouveaux cas de formes graves de TPE

***Catégories III :** Nouveaux cas de TPM à frottis négatif (autres que dans la catégorie I) ; nouveaux cas de TPE dans des formes moins graves.

1. Termes et Définitions

1.1. Molécule

Particule formée d'atomes et qui représente, pour un corps pur qui en est constitué, la plus petite quantité de matière pouvant exister à l'état libre (32).

1.2. Agent actif

Composant d'un médicament doué d'un pouvoir thérapeutique (33).

1.3. Pharmacologie

Branche des sciences médicales qui étudie les propriétés chimiques des médicaments et leur classification. La pharmacologie possède deux sous-spécialités :

- La pharmacocinétique,
- La pharmacodynamique ou pharmacodynamie (34).

1.3.1. Pharmacocinétique

Ensemble des phénomènes et des réactions qui se produisent après introduction d'un médicament dans l'organisme. Elle se distingue par quatre étapes, désignées par les lettres ADME :

- **L'absorption (A) :** C'est le passage du médicament de son site d'administration vers la circulation sanguine générale ;
- **La distribution dans l'organisme (D) :** C'est le stade où, après passage dans la circulation sanguine, le médicament se répartit dans l'organisme ;
- **Le métabolisme (M) :** Ce sont des dégradations progressives réalisées principalement par les enzymes contenues dans les cellules du foie (35) ;
- **L'élimination (E) :** Tous les médicaments sont finalement éliminés de l'organisme (36).

1.3.2. Pharmacodynamique

La pharmacodynamie étudie l'action exercée par un médicament sur l'organisme humain.

1.4. Effets indésirables

Le terme effet indésirable (EI) est imprécis, souvent utilisé pour indiquer des effets non souhaités du médicament apparaissant aux doses thérapeutiques (37).

2. La Rifampicine

2.1. Molécule de rifampicine

- **Noms génériques :** 5,6,9,17,19,21-hexahydroxy 23-méthoxy-2,4,12,16,18,20,22-heptaméthyl
- **Nom CAS :** 3-[[[4-méthyl-1-pipérazinyl] imino] méthyl] rifamycine
- **Numéro de registre CAS :** 13292-46-1
- **Formule moléculaire :** C₄₃H₅₈N₄O₁₂
- **Poids moléculaire :** 822,94
- **Noms de marque :**
 - Rifampine,
 - Rifampicine,
 - Rifamycine.
 - Abrifam (Abbott) ;
 - Eremfat (Fatol) ;
 - Rifa (Grünenthal) ;
 - Rifaldin (Aventis);
 - Rimactan(e) (Novatis)
- **Dérivés :** Rifapentine, rifalazil, rifabutine
- **Solubilité :** Librement soluble dans le chloroforme et 1 DMSO ; soluble sans l'acétate d'éthyle, le méthanol, le tétrahydrofurane ; légèrement soluble dans l'acétone, l'eau, le tétrachlorure de carbone.
- **Polarité :** Log P 3.719
- **Acidité/basicité :** pKa = 1,7 pour le 4-hydroxy et pKa = 7,9 pour l'azote 3-pipérazine
- **Stabilité :** Très stable dans 1 DMSO ; plutôt stable dans l'eau.
- **Point de fusion :** 183 °C
- **Formulation et dosage humain optimal :** comprimés de 300 mg. Dose de 10 mg/kg, en une seule prise quotidienne administration, sans dépasser 600 mg/jour, par voie orale ou I.V.

La (R) est également disponible dans le cadre d'associations à dose fixe avec d'autres antituberculeux tels que l'isoniazide et le pyrazinamide (Rifater® en est un exemple). Elle est un produit semi-synthétique de la rifamycine, antibiotique produit par *Streptomyces mediterranei* (38). Les rifamycines sont des antibiotiques macrocycliques.

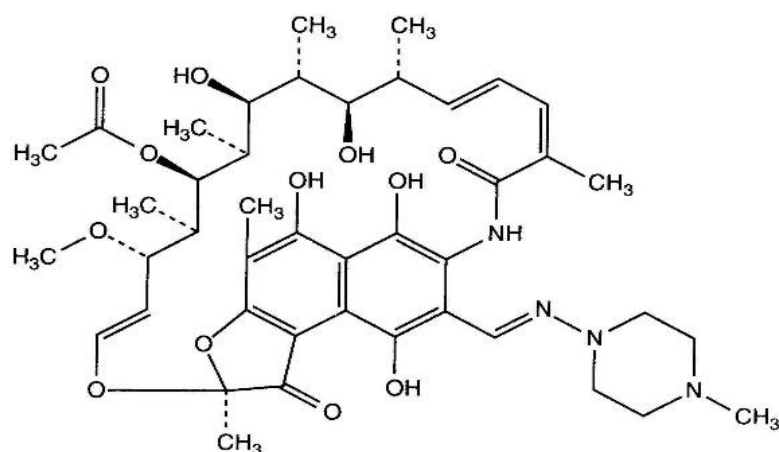


Figure 6: Molécule de Rifampicine. (Disponible sur : STABILIS, Rifampicin) (38).

2.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des rifamycines est caractérisé par l'action de la (R) contre MTB.

La (R) pénètre dans les bacilles de manière dépendante de la concentration, atteignant des concentrations à l'état d'équilibre en 15 minutes (39). Elle se lie à la sous-unité β de l'ARN polymérase dépendants de l'ADN (rpoB) pour former un complexe médicament-enzyme stable. La liaison des médicaments supprime la formation de chaînes dans la synthèse d'ARN.

2.3. Activité antibactérienne

La RMP inhibe la croissance de la plupart des bactéries gram-positives ainsi que de nombreux micro-organismes gram-négatifs, tels que :

- *Escherichia coli* ;
- *Pseudomonas* ;
- *Proteus indole-positif et indole-négatif* ;

- *Klebsiella*.

La (R) est très active contre *Staphylococcus aureus* et les staphylocoques à coagulase négative.

Le médicament est également très actif contre :

- *Neisseria meningitidis* ;
- *Haemophilus influenzae*.

La (R) inhibe la croissance des espèces de *Legionella* en culture cellulaire et dans les modèles animaux. Elle inhibe aussi la croissance de nombreux isolats cliniques de MTB in vitro à des concentrations de 0,06 à 0,25 mg/L (40).

La rifampicine est également bactéricide contre :

- *Mycobacterium leprae* ;
- *Mycobacterium kansasii* est inhibé de 0,25 à 1 mg/L.

La plupart des souches de *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium intracellulare* et *Mycobacterium avium* sont supprimées par des concentrations de 4 mg/L.

Mycobacterium abscessus inactive la rifampicine via une ADP-ribosyltransférase et une mono-oxygénase, ce qui rend la bactérie naturellement résistante aux rifamycines (41).

Les CMI de la rifapentine sont similaires à celles de la rifampicine.

La rifabutine inhibe la croissance de la plupart des isolats de MAC à des concentrations allant de 0,25 à 1 mg/L. La rifabutine inhibe également la croissance de nombreuses souches de *M. tuberculosis* à des concentrations de 0,125 mg/L ou moins et in vitro a de meilleures CMI que la rifampicine.

2.4. Utilisations thérapeutiques

La rifampine pour administration orale est disponible seule et en association à dose fixe avec :

- 150 mg d'(H) et 300 mg de (R) ;
- 50 mg d'(H), 120 mg de (R) et 300 mg de (Z).

Une forme parentérale de (R) est également disponible.

La dose de (R) pour le traitement de la tuberculose (administrée de la même manière) chez :

- L'adulte est de 600 mg, administrée une fois par jour, soit 1 h avant soit 2 h après un repas ;
- Les enfants doivent recevoir 15 mg/kg (fourchette de 10 à 20 mg/kg), avec une dose maximale de 600 mg/j.

La rifabutine est administrée à 5 mg/kg/j et la rifapentine à 10 mg/kg une fois par semaine.

La rifampicine est également utile pour la prophylaxie de la méningococcie et de la méningite à *H. influenzae*.

Pour prévenir la méningococcie :

- Les adultes peuvent être traités avec 600 mg deux fois par jour pendant 2 jours ou 600 mg une fois par jour pendant 4 jours ;
- Les enfants âgés de plus d'un mois doivent recevoir 10 à 15 mg/kg, jusqu'à un maximum de 600 mg.

Associée à un antibiotique β -lactame ou à la vancomycine, la rifampicine peut être utile pour le traitement de cas sélectionnés d'endocardite ou d'ostéomyélite staphylococcique, en particulier celles causées par des staphylocoques «tolérants» à la pénicilline. La rifampicine peut également être indiquée pour l'éradication de l'état de porteur nasal staphylococcique chez les patients atteints de furonculose chronique. Dans le traitement de la brucellose, 900 mg par jour de rifampicine peuvent être associés à la doxycycline pendant 6 semaines.

2.5. Pharmacocinétique

2.5.1. Absorption

Après administration orale, les rifamycines sont absorbées à des degrés variables (**Tableau III**) (42).

La nourriture diminue la $C_{P_{max}}$ de la rifampicine d'un tiers ; un repas riche en graisses augmente l'AUC de la rifapentine de 50%.

La nourriture n'a aucun effet sur l'absorption de la rifabutine. Ainsi, la rifampicine doit être prise à jeun, tandis que la rifapentine doit être prise avec de la nourriture si possible.

Tableau III: Paramètres pharmacocinétiques de la (R). (Du livre de Goodman and Gilmans, *The Pharmacological Basis of therapeutics*, 13th Edition. P-1075) (42).

Liaison protéique (%)	85
Biodisponibilité orale (%)	68
t_{max} (h)	1.5 – 2.0
C_{max} totale (µg/ml)	8 – 20
C_{max} médicament libre (µg/ml)	1.5
t_{1/2} (h)	2 – 5
Pénétration intracellulaire/extracellulaire	5
Auto-induction (diminution de l'AUC)	38%
Induction du CYP3A	Prononcée
Substrat du CYP3A	Non

2.5.2.Métabolisme

Les rifamycines sont métabolisées par les B-estérases microsomales et les cholinestérases. L'une des principales voies d'élimination de la rifabutine est le CYP3A. En raison de l'auto-induction, les trois rifamycines réduisent leur propre AUC lors d'administrations répétées (**Tableau III**).

Ils ont une bonne pénétration dans de nombreux tissus, mais la concentration maximale et les AUC dans le SNC et le liquide péricardique n'atteignent qu'environ 13 à 20% de celles du plasma (43,44).

Les concentrations de rifabutine sont considérablement plus élevées dans les tissus que dans le plasma en raison de ses propriétés lipophiles, ce qui entraîne des volumes de distribution apparents très élevés (**Tableau III**). La conséquence est que les valeurs de C_{Pmax} pour la rifabutine sont inférieures à ce que l'on pourrait prédire par comparaison avec d'autres rifamycines.

Le volume du compartiment périphérique diminue de 27% avec l'administration concomitante d'azithromycine ; le tabagisme augmente le volume de 39%.

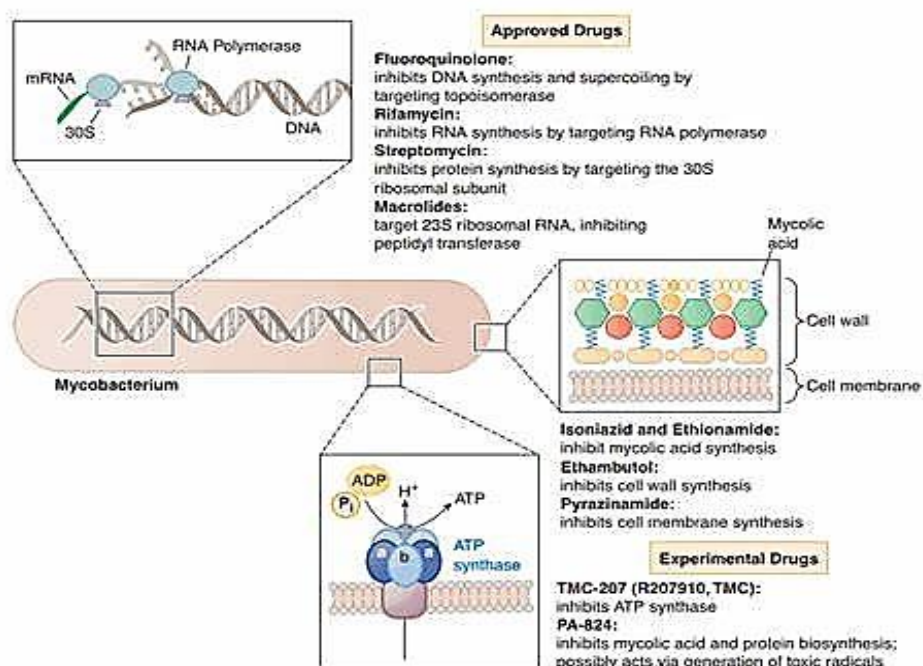


Figure 7: Mécanismes d'action des médicaments établis et expérimentaux utilisés pour la chimiothérapie des infections mycobactériennes. (Source : Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of therapeutics, 13th Edition. P-1069*) (43,44).

2.5.3. Elimination

Les médicaments et les métabolites sont excrétés par la bile et éliminés par les matières fécales, l'élimination par l'urine ne représente qu'un tiers et moins des métabolites.

2.6. Résistance bactérienne

La prévalence des isolats résistants à la (R) (1 bacille sur 107 à 108) est due à une altération de la cible de ce médicament, rpoB, avec une résistance dans 86 % des cas due à des mutations aux codons 526 et 531 du gène rpoB (45).

La monorésistance à la rifamycine survient à des taux plus élevés lorsque les patients atteints du SIDA et de la tuberculose multicavitaire sont traités avec de la rifapentine ou de la rifabutine (46). Il a maintenant été démontré que l'induction de la pompe à efflux et les mutations dans les pompes à efflux sont associées à la résistance à la rifamycine (44).

2.7. Pharmacocinétique microbienne/

Pharmacodynamique

La pharmacocinétique de population de la (R) est mieux décrite à l'aide d'un modèle à un compartiment avec absorption dans le compartiment de transit (45), en utilisant les paramètres pharmacocinétiques du **Tableau III**.

Les paramètres PK sont résumés dans le **Tableau III**. Cependant, pour chaque augmentation de poids de 1 kg au-dessus de 50 kg, la clairance systémique augmente de 0,05 L/h et V_d de 0,69 L. Ainsi, la $C_{P_{max}}$ et l'AUC diminuent avec l'augmentation du poids du patient au-dessus de 50 kg. De même, la PK de la rifampentine est mieux décrite à l'aide d'un modèle ouvert à un compartiment avec absorption et élimination de premier ordre (46).

L'activité bactéricide et stérilisante de la rifampicine est optimisée au mieux par des AUC élevées et un rapport AUC/CMI élevé (39). Cependant, la suppression de la résistance et l'effet post-antibiotique durable de la rifampicine sont mieux optimisés par une $C_{P_{max}}$ /CMI élevée. Par conséquent, la durée pendant laquelle la concentration de rifampicine persiste au-dessus de la CMI est de moindre importance. Cela signifie que le $t_{1/2}$ d'une rifamycine est moins un problème dans l'optimisation du traitement, et que si les patients pouvaient le tolérer, des doses plus élevées conduiraient à des activités bactéricides plus élevées tout en supprimant la résistance.

Des essais cliniques récents ont confirmé un meilleur déclin bacillaire des expectorations avec des doses de rifampine jusqu'à 3,5 fois plus élevées que celles actuellement utilisées, ce qui augmenterait à la fois l'AUC/CMI et la $C_{P_{max}}$ /CMI de manière non linéaire (47).

De nos jours, ces doses plus importantes de rifampicine sont en essais de phase III.

2.8. Interactions médicamenteuses

Étant donné que la rifampicine induit puissamment les CYP 1A2, 2C9, 2C19 et 3A4, son administration entraîne une diminution du $t_{1/2}$ pour un certain nombre de composés qui sont métabolisés par ces CYP.

La rifabutine est un inducteur moins puissant des CYP que la (R) ; cependant, la rifabutine induit des enzymes microsomiques hépatiques et diminue le $t_{1/2}$ de :

- La zidovudine,
- De la prednisone ;
- De la digitoxine ;
- De la quinidine ;
- Du kétoconazole ;
- Du propranolol ;
- De la phénytoïne ;
- Des sulfonylurées et
- De la warfarine.

Il a moins d'effet que la rifampicine sur les taux sériques d'indinavir et de nelfinavir.

Comparativement à la rifabutine et à la rifampicine, les effets inducteurs du CYP de la rifapentine sont intermédiaires.

2.9. Effets indésirables

2.9.1.Fréquents

La rifampicine est généralement bien tolérée par les patients. A haute dose chez 20% des patients ainsi traités elle ne doit pas être administrée selon un schéma posologique inférieur à deux fois par semaine car elle est associée à des syndromes :

- Pseudo-grippal de fièvre,
- De frissons,
- De myalgies,
- Une éosinophilie,
- Une néphrite interstitielle,
- Une nécrose tubulaire aiguë,
- Une thrombocytopénie,
- Une anémie hémolytique,
- Un choc,
- Une thrombocytopénie,
- Une leucopénie transitoire,
- Étant donné que la tératogénicité potentielle de la rifampicine est inconnue et que le médicament est connu pour traverser le placenta, il est préférable d'éviter l'utilisation de cet agent pendant la grossesse.

La rifampicine provoque une décoloration orange-tan :

- De la peau,
- De l'urine,
- Des matières fécales,
- De la salive,
- Des larmes,
- Des lentilles de contact,

Aux doses habituelles, moins de 4% des patients atteints de tuberculose développent des effets indésirables importants ; les plus courants sont :

- Les éruptions cutanées (0,8%),
- La fièvre (0,5%),
- Les nausées et vomissements (1,5%).

Les effets secondaires uniques comprennent :

- La polymyalgie,
- La pseudo-jaunisse,
- L'uvéite antérieure.

2.9.2. Rares

- De rares cas d'hépatite et de décès dus à une insuffisance hépatique ont été observés chez des patients qui avaient reçu d'autres agents hépatotoxiques en plus de la (R) ou qui avaient une maladie hépatique préexistante.
- Les maladies hépatiques chroniques, l'alcoolisme et la vieillesse semblent augmenter l'incidence des problèmes hépatiques graves.
- Des troubles gastro-intestinaux ont parfois nécessité l'arrêt du médicament. Divers symptômes non spécifiques liés au système nerveux ont également été notés.
- Des réactions d'hypersensibilité peuvent être rencontrées.
- La protéinurie à chaîne légère a également été documentée avec l'utilisation de la rifampicine.

- Rarement, une thrombocytopénie, un syndrome pseudo-grippal, une hémolyse, une myosite, des douleurs thoraciques et une hépatite se développent chez les patients traités par la rifabutine.

2.10. Surdosage de rifampicine

Le surdosage de rifampicine est rare.

Un surdosage peut mettre la vie en danger. Le traitement consiste en des mesures de soutien; il n'y a pas d'antidote.

3. Le Pyrazinamide

3.1. Molécule de Pyrazinamide

Le PZA est l'analogue synthétique de pyrazine du nicotinamide.

Le pyrazinamide a été synthétisé pour la première fois à Merck en 1936 en Allemagne, mais a été examiné pour la première fois en tant qu'agent antituberculeux en 1952.

- **Noms génériques et supplémentaires** : Pyrazinamide ; l'amide d'acide pyrazinoïque; pyrazine carboxyl amide
- **Nom CAS** : Pyrazinecarboxamide
- **Numéro d'enregistrement CAS** : 98-96-4
- **Formule moléculaire** : $C_5H_5N_3O$
- **Poids moléculaire** : 123,11
- **Droits de propriété intellectuelle** : Générique, synthétisé pour la première fois en 1936
- **Noms de marque** : Pezetamid (Hefa-Frenon); Pyrafat (Fatol); Pirilène (Cassenne); Piraldina (Bracco); Tébrazid
- **Polarité** : Log P 1.884 (Searle); Unipyranamide (Unichem); Zinamide (Merck & Co.)
- **Point de fusion** : 192 °C
- **Formulation et dosage humain optimal** : comprimés de 500 mg disponibles.
- **Dérivés** : Morphazinamide ; pyrazinamide
- **Solubilité** : Soluble dans le chloroforme, le chlorure de méthylène ; moins soluble dans le benzène; peu soluble dans l'eau Dose de 20 à 25 mg/kg par jour ou de 50 à 70 mg/kg trois fois par semaine.

Le (Z) est également disponible dans le cadre d'associations à dose fixe avec d'autres antituberculeux tels que l'(H) et la (R) (Rifater® en est un exemple) (48).

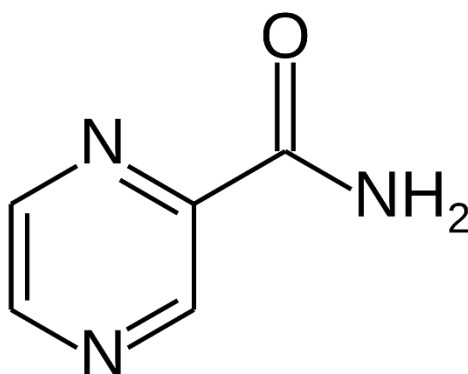


Figure 8: Molécule de Pyrazinamide. (Disponible sur : STABILIS, Pyrazinamide) (48).

3.2. Mécanisme d'action

Le (Z) est activé par des conditions acides. Plusieurs mécanismes d'action ont été proposés.

Dans un modèle, le pyrazinamide diffuse passivement dans les cellules mycobactériennes, dans lesquelles la pyrazinamidase de *M. tuberculosis* (codée par le gène *pncA*) désamine le (Z) en acide pyrazinoïque (POA^- , sous sa forme dissociée), qui est ensuite suivie d'une diffusion passive du gène *pncA* (49).

Dans un milieu extracellulaire acide, une fraction de POA^- est protonnée en forme non chargée, POAH, une forme plus liposoluble qui rentre dans le bacille et s'accumule en raison d'une pompe à efflux déficiente.

L'équilibre de Henderson-Hasselbalch favorise progressivement la formation de POAH et son équilibrage à travers les membranes à mesure que le pH du milieu extracellulaire diminue vers le pK_a de l'acide pyrazinoïque = 2,9.

On pense que l'acidification du milieu intracellulaire inhibe la fonction enzymatique et réduit la force motrice des protons transmembranaires, tuant ainsi les bactéries. Les inhibiteurs du métabolisme énergétique ou les états de production d'énergie réduits entraînent un effet pyrazinamide accru (50).

Une cible spécifique du (Z) a été proposée comme étant la protéine ribosomale S1 (codée par *RpsA*) dans le processus de trans-translation, de sorte que les protéines toxiques dues au stress s'accumulent et tuent les bactéries (51).

De plus, la cible du pyrazinamide peut inclure une aspartate décarboxylase (codée par *panD*) impliquée dans la fabrication des précurseurs nécessaires à la biosynthèse du pantothénate et de la CoA chez *M. tuberculosis* persistant (52).

3.3. Activité antibactérienne

Le pyrazinamide présente une activité antimicrobienne in vitro uniquement à pH acide. À pH 5,9, 95% des isolats cliniques ont une CMI de 6,25 à 200 mg/L (53).

3.4. Utilisations thérapeutiques

L'administration concomitante de pyrazinamide avec l'isoniazide ou la rifampicine a entraîné une réduction d'un tiers de la durée du traitement antituberculeux et une réduction des deux tiers des rechutes tuberculeuses. Cela a conduit à une réduction de la durée de thérapie à 6 mois, produisant la chimiothérapie « courte » actuelle.

Le pyrazinamide est administré à la dose orale de 35 mg/kg (30–40) mg/kg/j.

3.5. Pharmacocinétique

La biodisponibilité orale du (Z) dépasse 90%.

3.5.1. Absorption

L'absorption GI sépare les patients en deux groupes :

- Les absorbeurs rapides (56%), avec un taux d'absorption constant de 3,56/h, Les absorbeurs lents (44%), avec un taux d'absorption de 1,25/h (54).

3.5.2. Métabolisme

Le médicament est concentré 20 fois dans le liquide de revêtement épithélial pulmonaire (55). Le pyrazinamide est métabolisé par la désaminase microsomale en POA, puis hydroxylé en 5-hydroxy-POA, qui est ensuite excrété par les reins.

Tableau IV: Estimations des paramètres pharmacocinétiques de la population pour les médicaments antimycobactériens chez les patients adultes (b : Exprimé par kilogramme de poids corporel ; k_a : est la constante d'absorption) (Source: Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of therapeutics*, 13th Edition) (55).

ESTIMATION DES PARAMÈTRES			
	k_a^* (H^{-1})	Clairance systémique (L/h)	V_d^* (L)
(R)	1.15	19	53
(Z)	3.56	3.4	29.2
(H)	2.3	22.1	35.2
(E)	0.7	1.3 ^b	6.0 ^b

* k_a : Constante d'absorption

* V_d : Volume de distribution

3.5.3. Elimination

La CL et le V_d augmentent avec la masse du patient (0,5 L/h et 4,3 L pour 10 kg au-dessus de 50 kg), et V_d est plus grand chez les hommes (de 4,5 L) (Voir **Tableau IV**).

Cela a plusieurs implications :

- La $t_{1/2}$ du pyrazinamide variera considérablement en fonction du poids et du sexe,
- L' AUC_{0-24} diminuera avec l'augmentation du poids pour la même dose (même mg de médicament/kg de poids corporel).

La CL du (Z) est réduite en cas d'insuffisance rénale ; par conséquent, la fréquence de dosage est réduite à trois fois par semaine à de faibles taux de filtration glomérulaire.

L'hémodialyse élimine le (Z) ; par conséquent, le médicament doit être redosé après chaque séance d'hémodialyse (56).

3.6. Pharmacocinétique microbienne /

Pharmacodynamique

L'effet stérilisant du pyrazinamide est étroitement lié à l'AUC₀₋₂₄/CMI (57,58).

Des paramètres cliniques tels que la rechute, la guérison à la fin du traitement et le décès du patient ont été confirmés comme étant prédits par l'AUC₀₋₂₄ et par la CMI (53,59).

3.7. Mécanismes de résistance

MTB résistant au (Z) exprime la pyrazinamidase avec une affinité réduite pour le pyrazinamide. Cette affinité réduite diminue la conversion du (Z) en POA. Des mutations ponctuelles du gène *pncA* sont rencontrées dans certains isolats cliniques.

De plus, des mutations dans les gènes codant pour les cibles pyrazinamide proposées de *RpsA* et *panD* sont rencontrées dans la résistance du PZA (60).

Enfin, il a été démontré que le taux d'efflux du POA prédit la résistance au pyrazinamide avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 93%, suggérant un rôle des pompes d'efflux dans la résistance de ce médicament (61).

3.8. Effets indésirables

Les schémas thérapeutiques actuels (15 à 30 mg/kg/j) sont beaucoup plus sûrs.

Avant l'administration de pyrazinamide, tous les patients doivent subir des études de la fonction hépatique, et ces études doivent être répétées à intervalles fréquents pendant toute la durée du traitement.

Si des signes de lésions hépatiques importantes deviennent apparents, le traitement doit être arrêté.

- Chez presque tous les patients, le (Z) inhibe l'excrétion d'urate, entraînant une hyperuricémie, qui peut provoquer des épisodes aigus de goutte.

D'autres effets indésirables observés avec le (Z) comprennent :

- Les arthralgies,
- L'anorexie,

- Les nausées et les vomissements,
- La dysurie,
- Les malaises,
- La fièvre,
- L'utilisation du pyrazinamide n'est pas approuvée pendant la grossesse en raison de données insuffisantes sur la tératogénicité.

3.8.1. Courants

Le (Z) ne doit pas être administré aux personnes présentant un dysfonctionnement hépatique à moins que cela ne soit absolument inévitable.

Lorsqu'une dose de 40 à 50 mg/kg est administrée par voie orale, des signes et symptômes de :

- Maladie hépatique apparaissent chez environ 15% des patients.

3.8.2. Rares

Dans de rares cas le (Z) provoque un :

- Ictère chez 2 à 3%,
- Décès par nécrose hépatique dans de rares cas.

3.8.3. Graves

Les lésions hépatiques sont l'effet secondaire le plus grave du pyrazinamide.

4. L'Isoniazide

L'isoniazide (hydrazide d'acide isonicotinique), également appelé (H) (**Figure 10**), est un médicament important pour la chimiothérapie de la TB sensible aux médicaments. Tous les patients infectés par des souches sensibles à l'(H) du bacille de la TB reçoivent le médicament s'ils peuvent le tolérer.

L'utilisation d'un traitement combiné (H + Z + R) fournit la base d'un traitement de courte durée et améliore les taux de guérison.

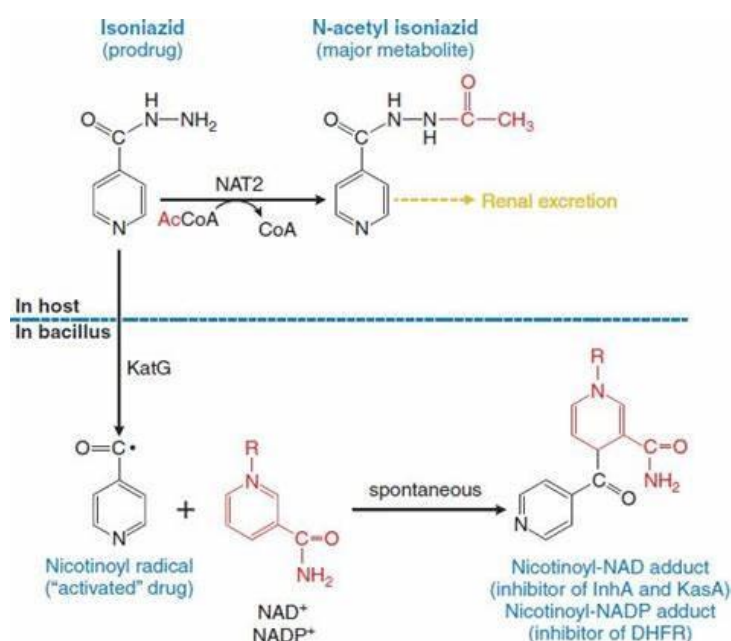


Figure 9: Métabolisme et activation de l'(H). (Source: Goodman and Gilmans, *The Pharmacological Basis of the therapeutics*, 13th Edition).

4.1. Molécule d'isoniazide

- **Noms génériques et supplémentaires :** hydrazide d'acide isonicotinique; l'isonicotinoylhydrazine; (H)
- **Nom CAS :** pyridine-4-carbohydrazide
- **Numéro d'enregistrement CAS :** 54-85-3
- **Formule moléculaire :** C₆H₇N₃O
- **Poids moléculaire :** 137,14
- Synthétisé pour la première fois en 1912, utilisé pour la première fois en clinique en 1952.

- **Dérivés :**
 - Isoniazide 4-aminosalicylate;
 - Isoniazide acide 4-pyridinecarboxylique 2-(sulfométhyl)
 - Isoniazide méthanesulfonate de sodium (dérivé)
- **Point de fusion :** 171,4 °C
- **Noms de marque :**
 - Cotinazin (Pfizer);
 - Dinacrin (Winthrop);
 - Ditubine (Schering);
 - Hycozide (Takeda);
 - Iscotin (Daiichi);
 - Isocid (CID);
 - Isolyn (Abbott);
 - Isonex (Dumex);

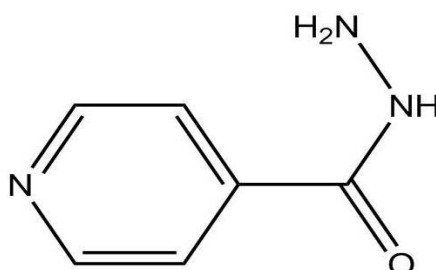


Figure 10: Molécule d'Isoniazide. (Source: AlsaChim).

4.2. Mécanisme d'action

L'(H) pénètre dans les bacilles par diffusion passive.

Le médicament n'est pas directement toxique pour le bacille mais doit être activé en sa forme toxique dans le bacille par KatG, une catalase-peroxydase multifonctionnelle. KatG catalyse la production à partir de l'(H) d'un radical isonicotinoylé qui interagit ensuite avec les NAD et NAPD mycobactériens pour produire une douzaine d'adduits (62).

L'un d'eux, un isomère nicotinoyl-NAD, inhibe les activités de la protéine porteuse énoyl-acyl réductase (InhA) et KasA.

L'inhibition de ces enzymes inhibe la synthèse de l'acide mycolique, un composant essentiel de la paroi cellulaire mycobactérienne, entraînant la mort des cellules bactériennes.

Un autre adduit, un isomère nicotinoyl-NADP, inhibe puissamment ($K_i < 1 \text{ nm}$) la dihydrofolate réductase mycobactérienne, interférant ainsi avec la synthèse des acides nucléiques (voir **Figure 10**) (63).

D'autres produits de l'activation KatG de l'(H) comprennent le superoxyde, le H_2O_2 , les hydroperoxydes d'alkyle et le radical NO, qui peuvent également contribuer aux effets mycobactéricides de l'(H) (56).

MTB pourrait être particulièrement sensible aux dommages causés par ces radicaux parce que les bacilles ont un défaut dans le régulateur central de la réponse au stress oxydatif, *oxyR*. La défense de secours contre les radicaux est assurée par l'alkyl hydroperoxyde réductase (codée par *ahpC*), qui détoxifie les peroxydes organiques. L'expression accrue d'*ahpC* réduit l'efficacité de l'(H).

4.3. Activité antibactérienne

Les CMI d'(H) avec les souches cliniques de MTB varient d'un pays à l'autre.

L'activité contre *M. bovis* et *M. kansasii* est modérée.

L'(H) a une faible activité contre le MAC. Il n'a aucune activité contre tout autre genre microbien.

4.4. Utilisations thérapeutiques

L'(H) est disponible sous forme :

- De pilule,
- D'élixir,
- D'administration parentérale.

La dose quotidienne totale recommandée d'isoniazide est de 5 mg/kg avec un maximum de 300 mg administrés quotidiennement ou de 10 mg/kg (fourchette de 10 à 15 mg/kg avec un maximum de 900 mg) deux ou trois fois par semaine ; les doses orales et intra musculaires sont identiques.

4.5. Pharmacocinétique

4.5.1. Absorption

La biodisponibilité de l'(H) administré par voie orale est d'environ 100% pour la dose de 300 mg.

La fréquence de chaque phénotype d'acétylation dépend de la race mais n'est pas influencée par le sexe ou l'âge. L'acétylation rapide se trouve chez les Inuits et les Japonais.

L'acétylation lente est le phénotype prédominant chez la plupart des Scandinaves, des Juifs et des Blancs d'Afrique du Nord.

L'activité élevée de l'acétyltransférase (acétylation rapide) est héritée comme un trait autosomique dominant; les acétyleurs rapides de l'isoniazide sont soit hétérozygotes, soit homozygotes.

4.5.2. Distribution

Le PK de l'(H) est mieux décrit par un modèle à deux compartiments, avec les paramètres PK dans le **Tableau III** (59).

Une fois que NAT2 a converti l'(H) en acétylisoniazide, qui est excrété par les reins, l'acétylisoniazide peut également être converti en acétylhydrazine (64), puis en métabolites hépatotoxiques par le CYP2E1. Alternativement, l'acétylhydrazine peut être encore acétylée par NAT2 en diacétylhydrazine, qui est non toxique. Dans ce scénario, les acétyleurs rapides élimineront rapidement l'acétylhydrazine, tandis qu'une acétylation ou une induction plus lente du CYP2E1 conduira à davantage de métabolites toxiques.

4.5.3. Métabolisme

L'(H) est métabolisé par l'arylamine hépatique NAT2, codée par divers allèles NAT2 (**Figure 10**).

Le rapport entre l'INH dans le liquide de revêtement épithélial et celui dans le plasma est de 1 à 2 et pour le LCR est de 0,9 (65).

Environ 10% du médicament est lié aux protéines.

De 75% à 95% d'une dose d'isoniazide est excrétée dans l'urine dans les 24h, principalement sous forme d'acétylisoniazide et d'acide isonicotinique.

Le promédicament (H) est métabolisé chez l'homme par les isoformes NAT2 en son principal métabolite, le N-acétyl isoniazide, qui est excrété par les reins. L'isoniazide diffuse dans les mycoplasmes, où il est "activé" par KatG (oxydase/peroxydase) en radical nicotinoylé.

Le radical nicotinoylé réagit spontanément avec le NAD^+ pour produire des adduits qui inhibent les enzymes essentielles à la synthèse de la paroi cellulaire et avec le NADP^+ pour produire un inhibiteur de la synthèse des acides nucléiques.

Tableau V: *Quelques interactions isoniazide-médicaments par inhibition et induction de CYP. (Source: Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of the therapeutics, 13th Edition) (65).*

Médicament Co-administré	Isoforme CYP	Effets indésirables
Acétaminophène	Induction du CYP2E1	Hépatotoxicité
Carbamazépine	Inhibition du CYP3A	Toxicité neurologique
Diazépam	Inhibition du CYP3A et du CYP2C19	Sédation et dépression respiratoire
Éthosuximide	Inhibition du CYP3A	Comportements psychotiques
Isoflurane et Enflurane	Induction du CYP2E1	Efficacité réduite
Phénytoïne et fosphénytoïne	Inhibition du CYP2C19	Toxicité neurologique
Théophylline	Inhibition du CYP3A	Convulsions, palpitations, nausées
Vincristine	Inhibition du CYP3A	Faiblesse des membres et picotements
Warfarine	Inhibition du CYP2C9	Possibilité d'augmentation des saignements (risque plus élevé avec des doses d'isoniazide > 300 mg/j)

4.5.4. Elimination

La CL de l'(H) chez les patients a été traditionnellement classé dans l'un des deux groupes phénotypiques : les acétyleurs « lents » et « rapides », comme le montre la **Figure 11**.

Récemment, les groupes phénotypiques ont été étendus aux acétyleurs rapides, intermédiaires et lents, et les paramètres pharmacocinétiques de la population d'(H) ont été estimés et liés au génotype NAT2, et le nombre d'allèles NAT2 représente 88% de la variabilité de clairance de l'isoniazide.

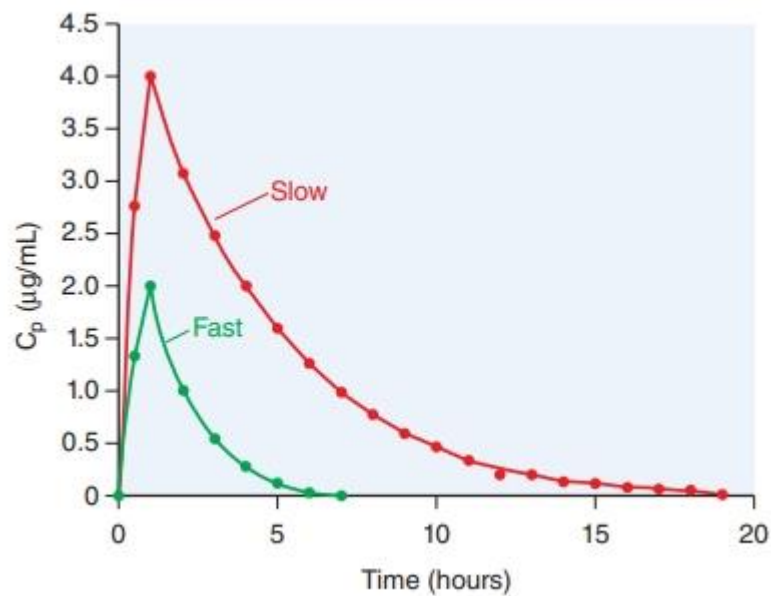


Figure 11: Distribution multimodale de la clairance de l'INH due aux polymorphismes NAT2. (Source : Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of the therapeutics*, 13th Edition).

4.6. Mécanismes de résistance

La prévalence des mutants résistants aux médicaments est d'environ 1 bacille sur 10^6 . Étant donné que les cavités tuberculeuses peuvent contenir jusqu'à 10^7 à 10^9 micro-organismes, on peut s'attendre à une résistance préexistante dans les cavités tuberculeuses pulmonaires des patients non traités.

Ces mutants spontanés peuvent être sélectionnés et amplifiés par une monothérapie à l'(H). Ainsi, deux agents ou plus sont généralement utilisés.

Étant donné que les mutations entraînant une résistance aux médicaments sont des événements indépendants, la probabilité de résistance à deux agents antimycobactériens est faible, environ 1 sur 10^{12} ($1 \times 10^6 \times 10^6$), une faible probabilité compte tenu du nombre de bacilles impliqués. La résistance à l'(H) est associée à une mutation ou une délétion de KatG, surexpression des gènes *InhA* (confère une faible résistance à l'(H) et une certaine résistance croisée à l'éthionamide) et *ahpC* et mutations des gènes *kasA* et *katG*.

Les mutants *katG* présentent un niveau élevé de résistance à l'(H). Le mécanisme le plus courant de résistance à l'(H) dans les isolats cliniques est dû à des mutations ponctuelles dans le domaine catalytique de liaison à l'hème de *katG*, en particulier un changement de sérine en asparagine en position 315.

Bien que les isolats porteurs de cette mutation perdent complètement la capacité de former des adduits nicotinoyl-NAD⁺/NADP⁺, ils conservent une bonne activité catalase et maintiennent une bonne bioforme.

Des mutations compensatoires dans le promoteur *ahpC* se produisent et augmentent la survie des souches mutantes *katG* sous stress oxydatif. L'induction de la pompe à efflux par l'isoniazide a été démontrée, et elle confère également une résistance à l'éthambutol (66).

Dans un modèle pharmacodynamique in vitro, la résistance induite par la pompe à efflux s'est développée en 3 jours et a été suivie par le développement de mutations *katG* (67).

4.7. Pharmacocinétique microbienne /

Pharmacodynamique

La destruction microbienne de l'(H), ainsi que l'émergence de la résistance, s'expliquent le mieux par les rapports AUC₀₋₂₄ sur CMI et C_{Pmax}/CMI (68,69). Étant donné que l'AUC est proportionnelle à la dose/CL, cela signifie que l'efficacité dépend le plus de la dose de médicament et de la CL et donc de l'activité des formes polymorphes de NAT2. Ainsi, les acétyleurs rapides sont plus susceptibles d'avoir une guérison microbienne réduite, une rechute accrue et une résistance acquise accrue (70).

4.8. Interactions médicamenteuses

L'(H) est un puissant inhibiteur du CYP2C19 et du CYP3A et un faible inhibiteur du CYP2D6 (71). Cependant, l'(H) induit le CYP2E1. Les médicaments qui sont métabolisés par ces enzymes seront potentiellement affectés (**Tableau V**).

4.9. Effets indésirables

- La (R) est un puissant inducteur du CYP2E1, c'est pourquoi elle potentialise l'hépatotoxicité de l'(H).
- Des taux sériques élevés d'aspartate et d'alanine transaminases sont fréquemment rencontrés chez les patients sous (H). Cependant, les niveaux d'enzymes se normalisent souvent même lorsque le traitement à l'(H) est poursuivi (72).

- Une lésion hépatique grave survient chez environ 0,1% de tous les patients prenant le médicament. Les atteintes hépatiques sont rares chez les patients de moins de 20 ans, mais leur incidence augmente avec l'âge. Le risque global est augmenté à environ 3% par la co-administration avec la rifampicine. La plupart des cas d'hépatite surviennent 4 à 8 semaines après le début du traitement.
- Si la pyridoxine n'est pas administrée simultanément, une névrite périphérique (le plus souvent des paresthésies des pieds et des mains) est observée chez environ 2% des patients recevant 5 mg/kg d'isoniazide par jour. La neuropathie est plus fréquente chez les acétyleurs lents et chez les personnes atteintes de diabète sucré, de mauvaise alimentation ou d'anémie.
- D'autres toxicités neurologiques comprennent :
 - Des convulsions chez les patients souffrant de troubles convulsifs,
 - Une névrite et une atrophie optiques,
 - Des contractions musculaires,
 - Des étourdissements,
 - Une ataxie,
 - Des paresthésies,
 - Une stupeur,
 - Une encéphalopathie toxique.
- Des anomalies mentales peuvent apparaître lors de l'utilisation de ce médicament, notamment :
 - Une euphorie,
 - Une altération transitoire de la mémoire,
 - Une perte de maîtrise de soi,
 - Des psychoses florissantes.
- Les patients peuvent développer une hypersensibilité à l'isoniazide.
- Des réactions hématologiques peuvent également survenir.
- Des vascularites associées aux anticorps antinucléaires peuvent apparaître au cours du traitement mais disparaissent à l'arrêt du médicament.
- Des symptômes arthritiques ont été attribués à cet agent.
- Diverses réactions associées au traitement à l'isoniazide comprennent :
 - La sécheresse de la bouche,
 - La détresse épigastrique,

- La méthémoglobinémie,
 - Les acouphènes,
 - La rétention urinaire.
- Chez les personnes prédisposées à l'anémie par carence en pyridoxine, l'administration d'(H) peut entraîner une anémie dramatique. Le traitement de l'anémie avec de fortes doses de vitamine B6 ramène progressivement la numération globulaire à la normale.
Un syndrome d'origine médicamenteuse ressemblant à un lupus érythémateux disséminé a également été rapporté.

4.10. Surdosage d'isoniazide

Aussi peu que 1,5 g d'(H) peut être toxique. Le surdosage d'isoniazide a été associé à la triade clinique de :

- Convulsions réfractaires au traitement par la phénytoïne et les barbituriques ;
- Acidose métabolique avec trou anionique résistant au traitement au bicarbonate de sodium ;
- Coma.

Les premiers symptômes courants apparaissent dans les 0,5 à 3 heures suivant l'ingestion et comprennent :

- L'ataxie,
 - La neuropathie périphérique,
 - Les étourdissements,
 - Les troubles de l'élocution.
- Les plus dangereux sont les crises de grand mal et le coma, rencontrés lorsque les patients ingèrent 30 mg/kg ou plus du médicament. La mortalité dans ces circonstances atteint 20%.
 - La pyridoxine intraveineuse est administrée en 5 à 15 minutes sur une base gramme à gramme avec l'(H) ingéré. Si la dose d'isoniazide ingérée est inconnue, une dose de pyridoxine de 70 mg/kg doit être utilisée. Chez les patients souffrant de convulsions, les benzodiazépines sont utilisées ;
 - L'(H) se lie au pyridoxal 5'-phosphate pour former des hydrazones isoniazide-pyridoxal, appauvrissant ainsi le pyridoxal 5'-phosphate neuronal et interférant

avec les réactions nécessitant du pyridoxal phosphate, y compris la synthèse du neurotransmetteur inhibiteur GABA.

Des niveaux réduits de GABA entraînent une surexcitabilité cérébrale et un seuil épileptogène abaissé. L'antidote est la reconstitution du pyridoxal 5'-phosphate.

5. Ethambutol

5.1. Molécule d'éthambutol

- **Noms génériques** (2S)-2-[2-[[[(2S)-1-hydroxybutan-2-yl] amino]éthylamino]butan-1-ol
- **Noms CAS** : 1070-11-7 (dihydrochlorure)
- **Numéro d'enregistrement CAS** : 74-55-5
- **Formule moléculaire** : C₁₀H₂₄N₂O₂
- **Poids moléculaire** : 204.31
- **Température de fusion** : 87,5 à 88,8 °C (base libre)
- **Synonymes** :
 - Ethambutolum,
 - Chlorhydrate d'éthambutol,
 - (2S, 2'S)-2,2'-(éthane-1,2-diylbis (azanediy)) bis (butan-1-ol)

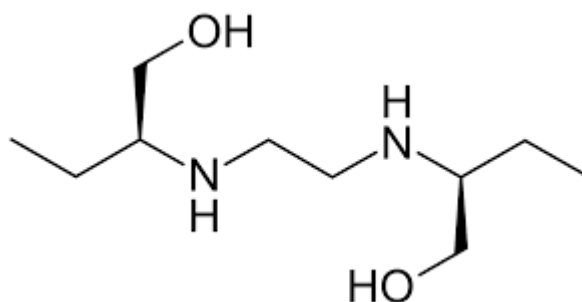


Figure 12: Molécule d'éthambutol. (Source: AlsaChim).

5.2. Mécanisme d'action

L'éthambutol inhibe l'arabinosyl transférase III, perturbant ainsi le transfert de l'arabinoose dans la biosynthèse de l'arabinogalactane, qui à son tour perturbe l'assemblage de la paroi cellulaire mycobactérienne. Les arabinosyl transférases sont codées par les gènes *emb AB*.

5.3. Activité antibactérienne

L'(E) a une activité contre un large éventail de mycobactéries mais n'a aucune activité contre les autres genres.

Les CMI de l'(E) sont :

- De 0,5 à 2 mg/L dans les isolats cliniques de MTB ;
- D'environ 0,8 mg/L pour *M. kansasii* ;
- De 2 à 7,5 mg/L pour *M. avium* ;
- Les espèces de *Mycobacterium* suivantes sont également sensibles : *M. gordonae*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum* et *M. szulgai*.

Cependant, la majorité des *M. xenopi*, *M. fortuitum* et *M. chelonae* ont été signalés comme résistants.

5.4. Utilisations thérapeutiques

L'éthambutol est disponible pour administration orale sous forme de comprimés contenant l'isomère D.

Il est utilisé pour le traitement :

- De la tuberculose ;
- Du MAC disséminé ;
- De l'infection à *M. kansasii*.

L'(E) est administré à raison de 20 mg/kg (15–25 mg/kg) par jour pour les adultes et les enfants.

5.5. Pharmacocinétique

Les concentrations d'(E) ont été modélisées à l'aide d'un modèle ouvert à deux compartiments, avec absorption et élimination de premier ordre (73).

5.5.1. Absorption

Une absorption lente et incomplète est fréquente chez les enfants, de sorte que de bonnes concentrations maximales de médicament ne sont souvent pas atteintes avec une posologie standard (voir le **Tableau IV** pour les données pharmacocinétiques sur ce médicament) (74).

5.5.2. Distribution

La biodisponibilité orale de l'éthambutol est d'environ 80%.

Environ 10 à 40% du médicament est lié aux protéines plasmatiques.

La baisse de l'(E) est bi-exponentielle, avec un $t_{1/2}$ de 3 heures dans les 12 premières heures et un $t_{1/2}$ de 9 heures entre 12 et 24 heures en raison de la redistribution du médicament.

5.5.3. Métabolisme

Environ 80% du médicament n'est pas du tout métabolisé et est excrété par les reins.

Par conséquent, en cas d'insuffisance rénale, l'(E) doit être dosé en raison de 15 à 25 mg/kg trois fois par semaine au lieu d'une dose quotidienne, même chez les patients sous hémodialyse.

Le reste de l'(E) (~20 %) est oxydé par l'aldéhyde déshydrogénase et excrété sous forme de dérivés d'aldéhyde et d'acide dicarboxylique.

5.5.4. Elimination

La CL et le V_d sont plus élevés chez les enfants que chez les adultes par kilogramme.

5.6. Résistance bactérienne

In vitro, la résistance mycobactérienne au médicament se développe via des mutations du gène *embB*.

Dans 30 à 70% des isolats cliniques résistants à l'éthambutol, des mutations sont rencontrées au niveau du codon 306 du gène *embB*. Cependant, des mutations de ce codon sont également rencontrées chez les mycobactéries sensibles à l'(E), comme si cette mutation était nécessaire, mais pas suffisante, pour conférer une résistance à l'éthambutol (75).

L'activité accrue de la pompe à efflux peut induire une résistance à la fois à l'(H) et à l'(E) in vitro.

5.7. Pharmacocinétique microbienne /

Pharmacodynamique

La destruction microbienne de MTB par l'(E) est optimisée par AUC/MIC, tandis que celle contre le MAC diffusé est optimisée par C_{max}/MIC (76).

Ainsi, pour optimiser la destruction microbienne, des doses élevées de tente intermittente telles que 25 mg/kg tous les deux jours à 50 mg/kg deux fois par semaine peuvent être supérieures aux doses quotidiennes de 15 mg/kg.

5.8. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses impliquant l'(E) ne sont pas significatives.

5.9. Effets indésirables

5.9.1. Graves

L'(E) produit très peu de réactions indésirables graves :

- Environ 1 % ont une acuité visuelle diminuée,
- 0,5 % une éruption cutanée,
- 0,3 % une fièvre médicamenteuse.

5.9.2. Fréquents

Les autres effets indésirables observés sont :

- Le prurit,
- Les douleurs articulaires,
- Les bouleversements,
- Douleurs abdominales,
- Malaise,
- Maux de tête,
- Etourdissements,
- Confusion mentale,
- Désorientation,

- Hallucinations possibles,
- Le traitement par l'(E) entraîne une augmentation de la concentration d'urate dans le sang chez environ 50% des patients, en raison d'une diminution de l'excrétion rénale d'acide urique,
- L'effet secondaire le plus important est la névrite optique, entraînant une diminution de l'acuité visuelle et une perte de la discrimination rouge-vert. L'incidence de cette réaction est proportionnelle à la dose d'(E) et est observée chez 15% des patients recevant 50 mg/kg/j, chez 5% des patients recevant 25 mg/kg/j et chez moins de 1% des patients recevant doses quotidiennes de 15 mg/kg. L'intensité de la difficulté visuelle est liée à la durée du traitement après l'apparition de la diminution de l'acuité visuelle et peut être unilatérale ou bilatérale. Des tests d'acuité visuelle et de discrimination rouge-vert avant le début du traitement et périodiquement par la suite sont donc recommandés. La récupération se produit généralement lorsque l'éthambutol est retiré.

6. La Pyridoxine

6.1. Molécule de pyridoxine

- ❖ Formule moléculaire : $C_8H_{11}NO_3$
- ❖ Structure moléculaire :

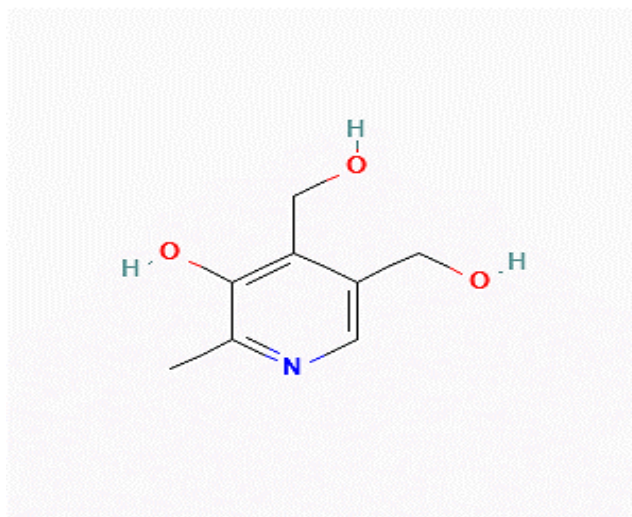


Figure 13: Molécule de Pyridoxine. (Source: PubChem).

- ❖ Masse moléculaire : 169.18 g/mol
- ❖ Point de fusion : 159-162 °C
- ❖ Solubilité : 220000mg/L
- ❖ Classes chimiques : Agents Biologiques (vitamines et dérivés) (77).

6.2. Indication du médicament :

La pyridoxine est utilisée médicalement pour le traitement de la carence en vitamine B6 et pour la prophylaxie de la neuropathie périphérique induite par l'isoniazide (due au mécanisme d'action de l'isoniazide qui inhibe de manière compétitive l'action de la pyridoxine dans les fonctions métaboliques susmentionnées). Il est également utilisé en association avec la Doxylamine® pour le traitement des nausées et des vomissements pendant la grossesse (78).

6.3. Mécanisme d'action

La vitamine B6 est le terme collectif désignant un groupe de trois composés apparentés, la pyridoxine (PN), le pyridoxal (PL) et la pyridoxamine (PM), et leurs dérivés phosphorylés, la pyridoxine 5'-phosphate (PNP), le pyridoxal 5'-phosphate (PLP) et pyridoxamine 5'-phosphate (PMP). Bien que ces six composés doivent techniquement être appelés vitamine B6, le terme vitamine B6 est couramment utilisé de manière interchangeable avec un seul d'entre eux, la pyridoxine. La vitamine B6, principalement sous sa forme de coenzyme biologiquement active pyridoxal 5'-phosphate, est impliquée dans un large éventail de réactions biochimiques, y compris le métabolisme des acides aminés et du glycogène, la synthèse des acides nucléiques, de l'hémoglobine, de la sphingomyéline et d'autres sphingolipides, et la synthèse des neurotransmetteurs sérotonine, dopamine, noradrénaline et acide gamma-aminobutyrique (GABA) (79).

6.4. Pharmacocinétique

6.4.1. Absorption

Les vitamines B sont facilement absorbées par le tractus gastro-intestinal, sauf dans les syndromes de malabsorption. La pyridoxine est absorbée principalement dans le jéjunum. La C_{max} de la pyridoxine est atteinte en 5,5 heures (78).

6.4.2. Distribution

Le principal métabolite actif de la pyridoxine, le pyridoxal 5'-phosphate, est libéré dans la circulation (représentant au moins 60% de la vitamine B6 circulante) et est fortement lié aux protéines, principalement à l'albumine (78).

6.4.3. Métabolisme

La pyridoxine est une prodrogue principalement métabolisée dans le foie. Le schéma métabolique de la pyridoxine est complexe, avec la formation de métabolites primaires et secondaires ainsi que l'interconversion en pyridoxine. Le principal métabolite de la pyridoxine est l'acide 4-pyridoxique.

Le pool corporel total d'un adulte se compose de 16 à 25 mg de pyridoxine. Sa demi-vie semble être de 15 à 20 jours.

6.4.4. Elimination

Le principal métabolite de la pyridoxine, l'acide 4-pyridoxique, est inactif et excrété dans l'urine (78).

6.5. Effets indésirables

Les effets indésirables comprennent :

- Les convulsions,
- La dyspnée,
- L'hypermotilité,
- La diarrhée,
- L'ataxie,
- La faiblesse musculaire (79).

6.6. Interactions médicamenteuses

L'administration simultanée d'antagonistes à la pyridoxine (médicament ayant un effet contre la vitamine B6, par exemple hydralazine, isoniazide (H), D-pénicillamine et cyclosérine), peuvent accroître les besoins en vitamines B6.

La vitamine B6 peut réduire l'action de la L-dopa (médicament dans le traitement de la maladie de Parkinson).

6.7. Pharmacodynamie

Il a été démontré que la vitamine B6 abaisse la tension artérielle systolique et diastolique chez un petit groupe de sujets souffrant d'hypertension essentielle. Une autre étude a montré que le chlorhydrate de pyridoxine inhibait l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP ou l'épinéphrine et abaissait le taux de cholestérol total et augmentait le taux de cholestérol HDL, là encore chez un petit groupe de sujets.

La vitamine B6, sous forme de pyridoxal 5'-phosphate, s'est avérée protéger les cellules endothéliales vasculaires en culture contre les lésions causées par les plaquettes activées.

Des études humaines ont démontré que la carence en vitamine B6 affecte les réponses cellulaires et humorales du système immunitaire. La carence en vitamine B6 entraîne une altération de la différenciation et de la maturation des lymphocytes, une réduction des réponses d'hypersensibilité de type retardé (DTH), une altération de la production d'anticorps, une diminution de la prolifération des lymphocytes et une diminution de la production d'interleukine (IL)-2, entre autres activités immunologiques (78).

7. Médicament à base de pyridoxine utilisé (Vit-B-Denk)

Pour notre étude nous avons utilisé la Vit-B-Denk qui est un médicament contenant la dose de pyridoxine dont nous avons besoin sur le marché pharmaceutique.

7.1. Présentation

Comprimés pelliculés de couleurs blanches contenus dans des plaquettes blanches de 10.

Boîte de 100 comprimés.

7.2. Agent actif

1 comprimé pelliculé contient:

100 mg de chlorhydrate de thiamine (vitamine B1)

200 mg de chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B6)

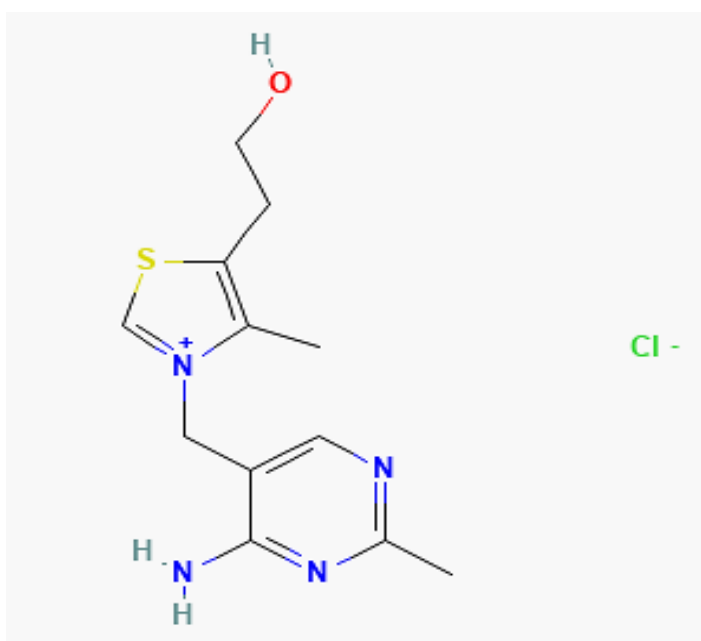


Figure 14 : Molécule de Thiamine. (Source : PubChem).

7.3. Autres composants

Dextrates, cellulose microcristalline, crospovidone, magnésium stéarate, silice colloïdale anhydre, talc, méthylcellulose, copolymère d'acide méthacrylique et de

méthacrylate de méthyle, citrate de triéthyle, macrogol 6000, dioxyde de titane (E 171).

7.4. Indications

Vit-B-Denk est utilisé dans le traitement des troubles du système neurologique dus à une carence prouvée de vitamines B1 et B6.

7.5. Contre-indications

Vit-B-Denk ne doit pas être utilisé en cas d'allergie au chlorhydrate de thiamine (vitamine B1) ou chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B6).

En cas d'hypersensibilité connue à la vitamine B1 n'administrer le médicament qu'après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfices-risques sous surveillance médicale.

7.6. Grossesse et allaitement

Durant la grossesse et l'allaitement, il convient de couvrir les besoins quotidiens en vitamines par une alimentation équilibrée. Ce médicament (en raison de la quantité de son principe actif) n'est utilisé que pour traiter une carence en vitamines et ne doit donc être administré qu'après une soigneuse évaluation du bénéfice-risque par votre médecin. On n'a pas effectué d'études systématiques sur la prise de Vit-B-Denk durant la grossesse.

La vitamine B1 et la vitamine B6 sont éliminées dans le lait maternel.

7.7. Effets interactifs

La vitamine B1 sera rendue inactive par l'administration simultanée de 5-fluorouracil (médicament contre le cancer).

L'absorption de la thiamine sera réduite par l'administration simultanée d'antiacides (médicaments qui neutralisent le surplus d'acide chlorhydrique dans l'estomac).

Lors d'un traitement à long-terme avec du diurétique furosémide, on peut observer une carence en thiamine en raison d'une élimination rénale plus importante.

Veillez noter que ces informations peuvent également être valables si vous utilisez des médicaments depuis peu de temps.

La vitamine B1 peut se dégrader si des boissons contenant du sulfite, par exemple, du vin, sont absorbées simultanément. L'alcool et le thé noir peuvent réduire l'absorption de la vitamine B1.

7.8. Posologie, mode et durée d'administration

Sauf avis médicale contraire, il convient de suivre les informations ci-dessous:

Pour une utilisation efficace de Vit-B-Denk, conformer strictement à la posologie et au mode d'administration.

Les adultes prennent 1 à 2 Vit-B-Denk comprimés par jour. Les comprimés pelliculés sont à avaler avec du liquide suffisant sans mastiquer.

La durée du traitement dépend du type et de la gravité de la maladie et est déterminée par le médecin.

Après quatre semaines de traitement, le médecin traitant décidera si d'autres mesures de thérapie sont indiquées.

7.9. Erreurs d'utilisation et surdosage

La prise quotidienne de la vitamine B6 de plus de 1g (correspondant à 5 comprimés de Vit-B-Denk) pendant plus de 2 mois peut entraîner des lésions nerveuses.

En cas de troubles sensoriels veuillez voir le médecin. Dans ces cas, il convient de contrôler le dosage et, si nécessaire, de terminer le traitement.

En cas de prise insuffisante de Vit-B-Denk, continuer le traitement normalement: ne pas compenser la prise oubliée par une dose double.

Lors d'une interruption précoce du traitement, les symptômes de la maladie peuvent éventuellement réapparaître ou empirer.

7.10. Effets secondaires

On a observé des cas isolés de réactions d'hypersensibilités (urticaire, exanthème et choc).

En cas de réactions allergiques, interrompre aussitôt le traitement et consulter votre médecin.

7.11. Pharmacologie

- Vitamine B1 (Thiamine)

La thiamine est phosphorylée en thiamine pyrophosphate (TPP) biologiquement active et en thiamine triphosphate (TTP) après absorption dans le corps. La thiamine pyrophosphate est une coenzyme dans des réactions importantes pendant le métabolisme carbohydate. C'est une coenzyme du pyruvate-décarboxylase, 2-oxoglutarate-déhydrogenase et transkétolase. Pour la vitamine B1, une action antinociceptive a été prouvée dans les études menées chez les animaux. L'efficacité de doses élevées de vitamine B1 dans l'encéphalopathie Wernicke indique l'activité CNS de cette vitamine.

- Vitamine B1 et B6

Les vitamines B1 et B6 étant étroitement combinées aux processus métaboliques, ils existent des interactions entre elles. Ces deux vitamines appartiennent aux vitamines critiques du groupe B faisant souvent défaut dans les groupes à risque.

7.12. Pharmacocinétique

- Vitamine B1

L'absorption dépend probablement de la dose par un double mode de transport. La thiamine est activement absorbée à des concentrations de 2 μmol . L'absorption est passive à des concentrations supérieures à 2 μmol .

Une grande partie de la vitamine B1 administrée par voie orale est absorbée à travers l'anse duodénale et une petite partie via les parties supérieure et centrale de l'intestin. L'absorption ne se fait pas dans la région gastrique et l'extrémité du duodénum. La thiamine formée dans la flore intestinale ne sera pas absorbée.

La thiamine administrée par voie orale est rapidement absorbée. La biodisponibilité est 5,3% après l'administration de 50 mg de thiamine chez des volontaires sains. La période de demi-valeur d'élimination est d'une heure.

Les principaux produits d'élimination sont la thiamine acide carbonique, la pyramine, la thiamine ainsi qu'une gamme de métabolites non identifiés.

Plus l'administration de la thiamine se fait par voie orale, plus la thiamine est éliminée en 4 à 6 heures. Les concentrations physiologique de la clairance rénale sont très faibles dans et se situent en dessous de la clairance de la créatinine.

- La pharmacocinétique des combinaisons de vitamines B1 et B6

La pharmacocinétique de la combinaison des vitamines B1 et B6 correspond à la cinétique de chaque vitamine seule.

METHODOLOGIE

METHODOLOGIE

1. Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée dans les différents services de prise en charge de la tuberculose des Centres de Santé de Référence de la Commune I et II en raison d'un choix délibéré dû à un manque de moyen de déplacement et d'une proximité de ses lieux. Selon la CSLS-TBH, ses deux (02) centres sont des centres de diagnostic, de dépistage et de traitement.

○ Les locaux

▪ Centre de santé de référence de la Commune I : Unité de prise en charge de la TB

C'est un bâtiment situé à l'extrême Est de la cour comprenant :

- 02 bureaux (dont un pour le chef de service et un pour le personnel chargé de la dispensation) ;
- Une chambre où sont logés les chauffeurs ;
- Une terrasse où se passe la dispensation des médicaments antituberculeux. C'est aussi l'endroit où sont reçus les patients tuberculeux.

▪ Centre de santé de référence la Commune II : Unité de prise en charge de la TB

Le service est situé dans l'arrière-cour avec 02 autres bâtiment et comprends :

- Un laboratoire d'analyse où se passent les tests de dépistages de la tuberculose
- Un salon où sont stockés certains matériels
- Une salle où les patients sont reçus et où sont dis

2. Type et Période d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective de cas-témoin portant sur l'utilisation de la Pyridoxine chez les patients sous traitement antituberculeux et la manifestation de leurs effets indésirables. Elle s'est déroulée du Mars 2022 à Février 2023.

Elle a comporté les phases suivantes :

- Rédaction du protocole ;
- Collecte et analyse des données ;
- Rédaction du document et la soutenance.

3. Population d'étude

Elle a concerné tous les patients (tout âge et sexe confondus) suivis pour un cas de tuberculose et ayant reçu un traitement antituberculeux.

4. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude les patients :

- En phase d'initiation du traitement antituberculeux ;
- Ayant un dossier médical complet ;
- Suivant un traitement antituberculeux sans Pyridoxine ;
- Les patients ayant accepté l'étude ;

5. Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans cette étude les patients :

- En phase de guérison ;
- Non suivis dès le début de leurs traitements antituberculeux ;
- Réticent à notre étude ;
- Présentant un dossier incomplet ;

6. Echantillonnage

Nous avons utilisé un échantillonnage non-aléatoire de type raisonné. A cet effet pour la détermination de la taille de l'échantillon nous avons fait le choix délibéré de 50 patients. Mais l'étude s'est achevée avec un échantillonnage final de 47 patients en raison de certaines difficultés rencontrées lors de l'étude.

7. Critères de sélection

Les patients ont été sélectionnés dans :

- Les Centres de Santé de Références (CSREF) de la Commune I et II selon le stade d'évolution de la maladie (phase d'initiation), ainsi que selon leurs âges et leurs sexes (tout âge et sexe confondu) ;
- Certains patients ont été sélectionnés sur la base de radiographie et de biopsie.

8. Considérations éthiques

L'accord du chef de service de santé des différents CS Réf étant accordé chaque patient faisant partie de cette étude a été informé des différents processus et étape dont ils feront partis.

Aucun sujet de cette étude n'a été pris ou inscrits sans son accord selon un consentement verbal.

Les dossiers des patients faisant cette étude seront notés confidentiel.

L'identité des patients ne seront pas non plus dévoilées.

RESULTATS

RESULTATS

Sur une période d'étude de 12 mois allant de Mars 2022 à Février 2023, nos résultats globaux ont portés sur 47 patients dont 29 hommes et 18 femmes soit respectivement 61,7% et 38,3%. Ses patients recrutés dès leur phase d'initiation au traitement antituberculeux dans les différents CS Réf. de la Commune I et II.

Les tableaux ci-dessous correspondent à nos résultats descriptifs de manière générale et spécifique.

Tableau VI: Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Fréquence	Pourcentage (%)
Masculin	29	61,7
Féminin	18	38,3
Total	47	100

Dans notre étude le genre masculin était majoritaire avec un pourcentage de 61,7% des sujets.

Tableau VII: Répartition des patients par tranches d'âge (en année)

Tranches d'âge	Fréquence	Pourcentage (%)
0 - 15	4	8,5
16 - 31	22	46,8
32 - 47	13	27,7
48 - 63	6	12,8
64 - 79	1	2,1
80 - 95	1	2,1
Total	47	100

La tranche d'âge de 16 à 31 ans a été la plus représentée avec un pourcentage de 46,8%.

Le mode était de 30 ans et la moyenne d'âge de 33 ans. Le maximum étant de 9 mois et le minimum de 80 ans.

Tableau VIII: Répartition des patients selon la résidence

Résidence des patients	Fréquence	Pourcentage (%)
Commune I	32	68,1
Commune II	13	27,7
Commune de Moribabougou	1	2,1
Commune VI	1	2,1
Total	47	100

Plus de la moitié de nos sujets habitaient dans la Commune I avec un pourcentage de 68,1%.

Tableau IX: Répartition selon la profession des patients

Profession	Fréquence	Pourcentage (%)
Ouvrier	13	28,2
Comptable	1	2,2
Ménagère	11	24
Commerçant	9	19,6
Assistante de direction	1	2,2
Etudiant	6	13
Sans Emploi	1	2,2
Retraité	1	2,2
Infirmier d'hôpital	2	4,3
Transitaire	1	2,2
Total	46	100

La profession ouvrière avait une majorité de 28,2% avec un effectif de 13 sur 46.

Tableau X: Répartition selon le nombre d'épisodes de tuberculose

Nombre d'épisode de tuberculose	Fréquence	Pourcentage (%)
1er épisode	46	97,9
2ème épisode	1	2,1
Total	47	100

Les patients faisant un premier épisode de tuberculose représentait 97,9%.

Tableau XI: Répartition selon le type de tuberculose

Type de tuberculose	Fréquence	Pourcentage (%)
Pulmonaire	40	85,1
Extra-Pulmonaire*	7	14,9
Total	47	100

La tuberculose pulmonaire dominait avec un pourcentage de 85,1% des sujets.

*Ganglionnaire : 01

Osseuse : 03

Péricardique : 01

Bronchopneumopathie : 01

Kystique : 01

Tableau XII: Répartition selon l'examen bactériologique de crachat à la recherche de BAAR

Examen bactériologique de crachat BAAR	Fréquence	Pourcentage (%)
Réalisé (positif)	37	78,7
Non-réalisé	10	21,3
Total	47	100

L'examen bactériologique a été réalisé et confirmé positif par 78,7% des patients de notre étude.

Tableau XIII : Répartition selon le Test Xpert MTB/RIF

Xpert MTB/RIF	Fréquence	Pourcentage (%)
Réalisé (positif)	32	68,1
Non-réalisé	15	31,9
Total	47	100

Une fréquence de 32 patients sur 47 soit un pourcentage de 68,1% ayant effectué l'analyse de Xpert MTB/RIF s'est avérée être positif.

Tableau XIV: Répartition selon le test IDRt

IDRt	Fréquence	Pourcentage (%)
Réalisé (positif)	3	6,4
Non-réalisé	44	93,6
Total	47	100

Le test d'intradermo-réaction à la tuberculine n'a pas été effectué par 93,6% des sujets traités.

Tableau XV: Répartition selon l'examen de biopsie

Biopsie	Fréquence	Pourcentage (%)
Réalisé (positif)	3	6,4
Non-réalisé	44	93,6
Total	47	100

La biopsie n'a pas été effectuée par 93,6% des sujets.

Tableau XVI: Répartition des patients ayant un antécédent associé à la tuberculose

Antécédent associé	Fréquence	Pourcentage (%)
Diabète	2	15,3
VIH	7	53,9
HTA	4	30,8
Total	13	100

Le cas d'antécédent de VIH était majoritaire avec une fréquence de sept (07) patients pour un pourcentage de 53,9% des sujets

Tableau XVII: Répartition des patients selon la ligne de traitement antituberculeux

Traitement antituberculeux	Fréquence	Pourcentage (%)
Isoniazide	47	100
Rifampicine	47	100
Ethambutol	47	100
Pyrazinamide	47	100

Tous les patients ont été mis sous (H) + (R) + (E) + (Z) soit 100% des sujets.

Tableau XVIII: Fréquence des patients présentant des effets indésirables sous antituberculeux

Patients présentant des effets indésirables	Fréquence	Pourcentage (%)
Présent	22	46,8
Non présent	25	53,2
Total	47	100

A une semaine du début du traitement antituberculeux un pourcentage de 53,2% pour une fréquence de 25 des cas n'a eu à manifester aucun effet indésirable.

Tableau XIX: Fréquence d'apparition des EI avant l'administration de la pyridoxine

Effets indésirables détectés avant pyridoxine	Fréquence	Pourcentage (%)
Douleurs lombaires	5	9,8
Endocriniens	1	2
Diarrhée/ Ballonnement	3	5,8
Dépression	1	2
Psychose	1	2
Arthralgie	8	15,6
Prurit/ Démangeaison	4	7,8
Neuropathie périphérique	13	25,5
Réactions allergiques	1	2
Vomissements	3	5,8
Fièvre	2	4
Douleurs abdominales/ Epigastralgie	3	5,9
Hématémèse	1	2
Toux	3	5,9
Douleurs musculaires	1	2
Acouphène	1	2
Total	51	100

Avant l'administration de la pyridoxine une fréquence de treize (13) des cas pour un pourcentage de 25,5% a eu à manifester la neuropathie périphérique ; suivi par un pourcentage de 15,6% des cas d'arthralgie pour une fréquence de huit (8) des sujets observés.

Tableau XX: Graduation des effets indésirables selon l'OMS

Graduation des E.I selon l'OMS	Fréquence	Pourcentage (%)
Faible (Grade I)	4	17,3
Modéré (Grade II)	11	47,8
Intense (Grade III)	7	30,4
Grave (Grade IV)	1	4,3
Total	23	100

Une fréquence de onze (11) et de sept (7) pour un pourcentage respectif de 47,8% de grade modéré et de 30,4% de grade intense des cas d'effets indésirables observés.

Tableau XXI: Imputabilité des effets indésirables selon l'OMS

Imputabilité des effets indésirables selon l'OMS	Fréquence	Pourcentage (%)
Certain	4	17,3
Probable	10	43,4
Possible	9	39,1
Total	23	100

Une imputabilité des effets indésirables selon l'OMS a été déclaré probable par 43,4% des sujets.

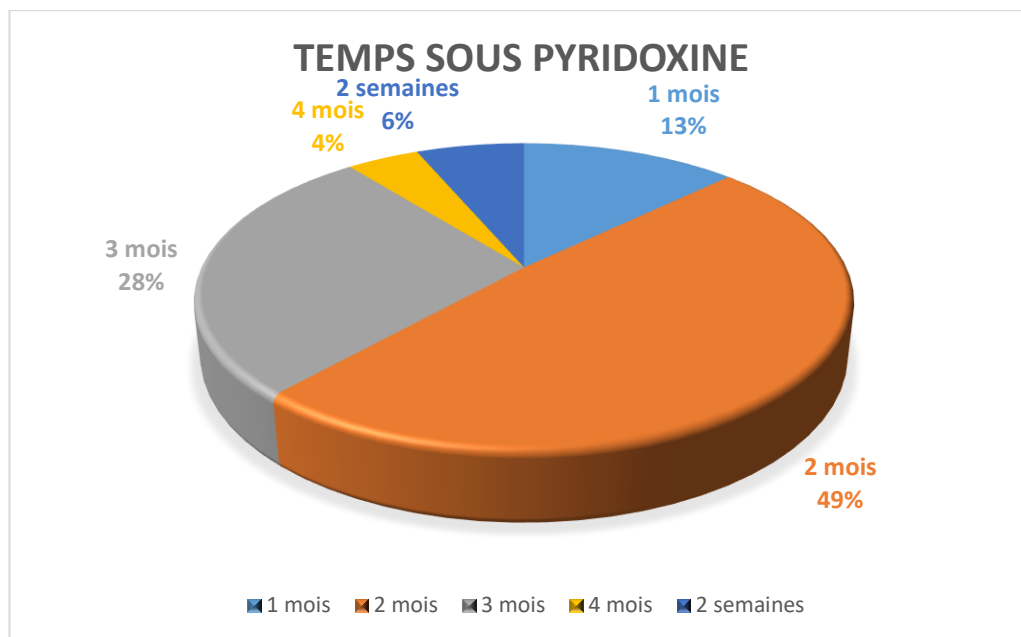


Figure 15: Récapitulatif du temps passé par les patients sous pyridoxine

Les patients ayant un traitement de deux (02) mois a été majoritaire avec un pourcentage de 49% suivis de 28% et 13% pour ceux des sujets qui ont eu un traitement respectif de trois (03) mois et de un (01) mois.

Tableau XXII: Effets indésirables persistants pendant l'administration de la pyridoxine

Effets indésirables déclarés	Fréquence	Pourcentage (%)
Présent	15	31,9
Non présent	32	68,1
Total	47	100

Un pourcentage de 68,1% pour un effectif de 32 des sujets n'a déclaré aucun effet indésirable pendant l'administration de la pyridoxine.

Tableau XXIII: Fréquence d'apparition des EI pendant l'administration de la pyridoxine

Apparition des EI	Fréquence	Pourcentage (%)
1 fois/jour	9	60
Plusieurs fois/jour	6	40
Total	15	100

Des effets indésirables apparus une fois/jour avec une fréquence de neuf (9) des sujets a été la plus observée avec un pourcentage de 60% pendant l'administration de la pyridoxine.

Tableau XXIV: EI persistants pendant l'administration de la pyridoxine

Effets indésirables pendant la pyridoxine	Fréquence	Pourcentage (%)
Endocriniens	1	3,7
Arthralgie	3	11,1
Prurit/ Démangeaison	1	3,7
Neuropathie périphérique	8	29,7
Réactions allergiques	1	3,7
Vomissements	3	11,1
Fièvre	2	7,4
Douleurs lombaires	1	3,7
Douleurs abdominales/ Epigastralgie	1	3,7
Hématémèse	2	7,4
Douleurs musculaires	1	3,7
Toux	3	11,1
Total	27	100

La neuropathie périphérique a été majoritaire avec un pourcentage de 29,7% pour une fréquence de huit (8) des sujets observés. Ainsi des cas d'arthralgie, de vomissements, et de toux ont été observés à pourcentage égale de 11,1% des cas obtenus.

Tableau XXV: Amélioration des effets indésirables après administration de la pyridoxine

Amélioration des effets indésirables sous pyridoxine	Fréquence	Pourcentage (%)
Amélioré	8	53
Persistant	7	47
Total	15	100

Une fréquence d'amélioration des symptômes d'effets indésirables a été observée chez un pourcentage de 53,3% pour un effectif de huit (8) des sujets.

Tableau XXVI: Situation du traitement de la pyridoxine par les patients

Situation de la pyridoxine	Fréquence	Pourcentage (%)
Perte de vue	1	2,1
Arrêt de la pyridoxine	2	4,3
Fin du traitement	41	87,2
Transfert du patient	1	2,1
Décédé	2	4,3
Total	47	100

Plus de la moitié de nos patients soit un pourcentage de 87,2% ont continué le traitement jusqu'à la fin de notre étude avec deux (02) cas de décès survenus et deux (02) cas d'arrêt du traitement associant la pyridoxine.

**COMMENTAIRES ET
DISCUSSION**

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Cette étude étant à notre connaissance une première au Mali, la prescription systématique du traitement de pyridoxine était manquante par le personnel de santé et n'était donné aux patients que dans le cadre de notre étude.

Au cours de notre étude 22 patients (soit un pourcentage de 45,7%) sur un total de 47 ont manifestés des effets indésirables sous antituberculeux. Avec l'administration de la pyridoxine nous avons eu une réduction du nombre de survenue des EI à 15 patients (soit une fréquence de 31,9%) et quelques soit l'utilisation de la pyridoxine cela n'a provoqué aucun EI chez 25 sujets, cela nous a permis d'améliorer les symptômes chez sept (07) patients.

La pyridoxine a également été conseillée aux patients présentant le besoin.

1. Difficultés

Les difficultés rencontrées lors de cette étude étaient notamment :

- Au niveau du CS Réf de la Commune II où il y avait un manque de renseignement et de suivis des patients. Dans ce service certains patients étaient recrutés sans dossiers médicales et les chargés TB avaient du mal à contrôler le traitement des différents patients.
- L'une des difficultés a été aussi de pouvoir faire un suivi régulier des patients car il fallait les appeler, les questionner et les suivre régulièrement via le téléphone ou en personne.

2. Les limites

Lors de notre étude nous avons eu certaines limites énumérées ci-dessous :

- Cette étude étant une première au Mali, il fallait d'abord initier le personnel soignant chargé de la dispensation à la molécule de pyridoxine ;
- On devait faire une étude rétro au niveau du CHU-Point G dans le service de Pneumo-Psychiologie mais qui a été finalement reporté à cause d'un manque de données et d'une absence de registre consigné des différents malades.

3. Profils sociodémographiques

Dans notre étude le genre masculin était majoré à un pourcentage de 61,7% contre 38,3 % des femmes. Ce résultat est comparable à celui de Magagi .H (2019, p.98) dont 83% étaient des hommes et 17% des femmes (80). Ceci vient confirmer les estimations à l'échelle mondiale par l'OMS faites en 2019 dont 5,6 millions d'hommes contre 3,2 millions de femmes (1).

Un résultat pouvant s'expliquer par la prédominance du sexe masculin et une réticence des femmes à aller consulter dans les centres de santé.

L'âge moyen était de 33 ans ainsi la tranche d'âge la plus représentée était située dans la fourchette de 16 à 31 ans avec un pourcentage de 46,8%, avec un maximum de 80 ans et un minimum de 9 mois. Elle était de 29 à 43 ans chez N'Dao .O (2008, p.52), un résultat supérieur à celle de notre étude (81).

Cette différence de résultat s'expliquerait par les différentes méthodes d'échantillonnage et de sélection suivies par les deux (02) études.

4. Antécédents

Les patients faisant un premier épisode de tuberculose représentaient 97,9%. Ce résultat pourrait s'expliquer par une sélection basée sur les critères de sélection de l'étude. Un résultat contradictoire à celui de N'dao .O (2008, p.84) qui retrouve une fréquence de 55,6% de tuberculose extra pulmonaire et une fréquence de 44,4% de tuberculose pulmonaire (81).

La prévalence liée à une coïnfection de type TB/VIH était la plus représentative.

Sept (07) patients ont été reçus avec un cas de VIH associé soit un pourcentage de 53,9% des cas, un résultat est supérieur à celui de Coulibaly .I (2012, p.64) qui déclare une fréquence de 14,6% d'immunodéprimés sur l'ensemble des malades tuberculeux enregistrés dans le CS Réf CI (82). Une différence qui s'expliquerait par la diversification des lieux au cours de notre étude.

5. Aspects cliniques

5.1. Données cliniques et paracliniques

L'examen bactériologique du crachat BAAR a été réalisé par 78,7% des patients de notre étude et c'est avéré être positif. Ce résultat est comparable à une étude publiée dans le « PanAfrican Medical Journal » qui indique que la recherche des bacilles acido-alcool résistants (BAAR) a été positive dans 53,33% des cas (2019, p.03) (83). Le micro-crachat étant l'examen de premier ordre pour la recherche de BK en cas de TPM, ceci serait l'explication d'un tel résultat.

5.2. Formes cliniques

La tuberculose pulmonaire dominait avec un pourcentage de 85,1% contre 14,9% des cas de tuberculose extra-pulmonaires. Ce résultat est supérieur à celui de Coulibaly .I (2012, p.59) qui a obtenu un pourcentage de 81,1% des cas de tuberculose pulmonaire (82). Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que l'étude était focalisée sur les patients présentant une tuberculose pulmonaire.

6. Aspects thérapeutiques

Tous les patients de l'étude étaient pris au stade initial du traitement soit de catégorie I (nouveaux cas de TPM à frottis positif ou/ et nouveaux cas de formes graves de TPE) et avaient comme traitement combiné de 2RHZE/ 4RH.

Le traitement des effets indésirables étaient symptomatiques.

7. Effets secondaires

L'apparition d'effets secondaires avant l'administration de doses de pyridoxine a été observée chez 22 patients soit un pourcentage de 46,8% des sujets. Un résultat très nettement supérieur à celui porté par Adimi .N (2017, p01) qui rapporte des effets secondaires observés chez 43 patients (14% des patients traités) (84). Ceci pourrait s'expliquer par l'objectif d'effectif de patients obtenu dans chaque étude.

La neuropathie périphérique a représenté 25,5% avec un effectif de 13 des cas d'effets indésirables avant l'administration de la pyridoxine. Contrairement à une étude menée par Coulibaly .I dont 52,8% de neuropathie périphériques (2012, p57) (82). Cette infériorité de résultat pourrait être dus à une augmentation de la tolérance aux antituberculeux.

Un pourcentage de 15,6% de cas d'arthralgie pour un effectif de huit (08) a été obtenu avant l'administration de la pyridoxine. Un résultat inférieur à celui obtenu par Coulibaly .I avec un pourcentage de 41,1% (2012, p57) (82). Ce résultat pourrait s'expliquer par le faite que l'étude mené par Coulibaly était plus spécifique aux immunodéprimés.

Les douleurs lombaires représentaient 9,8% avant l'administration de la pyridoxine contre un pourcentage de 19,3% obtenu par Magagi .H dans son étude (2019, p75) (80). Ce résultat pourrait s'expliquer par le faite que Magagi .H avait regroupé dans son étude tous les types de douleurs en un seul pourcentage.

D'autres symptômes d'effets indésirables ont été rencontrés mais a des fréquences moins importantes que ceux cités ci-dessus.

8. Graduation et imputabilité des effets indésirables

Onze (11) cas soit une fréquence de 47,8% ont déclarés un grade modéré d'effets indésirables contre 30,4% avec de grade intense. Un résultat qui peut s'expliquer par le jugement des patients fait sur la base de la fréquence et de l'intensité des effets provoqués par la médication.

Une imputabilité des effets indésirables liés aux médicaments a été déclaré probable par 43,5% des cas selon l'OMS. Un effectif de 9 patients (39,1%) a déclaré des effets indésirables possibles contrairement à 4 patients (17,4%) qui ont déclarés certaine l'avènement d'effets indésirables provoqués par les médicaments.

9. Traitements et évolution sous pyridoxine

Un pourcentage de 31,9% des patients pour un effectif de 15 patients étant sous pyridoxine a déclaré des effets indésirables avec un effectif de 9 patients (60%) a

déclaré des effets indésirables une fois par jour pendant l'administration de la pyridoxine. Soit une réduction de survenue des effets indésirables de 7 cas (13,8%).

Les patients ayant un traitement de deux (02) mois a été majoritaire avec un pourcentage de 49% suivis de 28%, 13%, 6% et 4% pour ceux qui ont respectivement suivis un traitement de trois (03) mois, un (01) mois, deux (02) semaines, et quatre (04) mois.

Un effectif de deux (02) des sujets est décédé avec le même effectif de cas d'arrêt de la pyridoxine à cause d'une intolérance aux effets indésirables et un (01) cas de perte de vue du patient soit respectivement un pourcentage de 4,3% et 2,1%.

Avec un pourcentage de 29,7% la neuropathie périphérique était majoritaire avec un effectif de huit (08) patients. Après administration de la pyridoxine, nous avons eu une réduction d'effectif de 5 patients (45,5%). Ce qui vient confirmer une étude de Periot .J (2011, p03) (85) sur la réduction des effets indésirables avec une association de pyridoxine.

Un pourcentage de 11,1% de cas d'arthralgie avec trois (03) pour effectif contre un pourcentage de 15,6% pour un effectif de huit (08) patients. Ceci s'expliquerait par un effet correctif du symptôme par la pyridoxine.

Une amélioration des symptômes a été déclarée par 53,3% (8 cas) des patients. Contre un pourcentage de 54,3% pour un effectif de 25 patients avant l'administration de la pyridoxine.

A la fin de notre étude nous avons un pourcentage de 87,2% des patients qui ont continués le traitement.

Il y a eu apparition d'autres symptômes dus aux effets indésirables mais qui étaient moins conséquents.

**CONCLUSION ET
RECOMMANDATIONS**

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

1. Conclusion

Notre étude a porté sur une potentielle réduction de l'apparition des effets indésirables causés par la prise d'antituberculeux en utilisant la pyridoxine dans les différents services de prises en charges de la tuberculose au CS Réf CI et CII de Mars 2022 à Février 2023.

Il s'agissait d'une étude prospective de cas témoin qui a porté sur un échantillonnage de 47 patients.

Au terme de notre étude nous avons constaté que les patients sous antituberculeux étaient en majorité de sexe masculin âgé de 16 à 31 ans en phase d'initiation du traitement.

La neuropathie périphérique a été la plus observée parmi les effets indésirables.

L'association de la pyridoxine au traitement de base a montré une amélioration considérable de la symptomatologie liée aux antituberculeux.

2. Recommandations

Au terme de notre étude nous formulons des recommandations s'adressant :

2.1. A la Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH/Sida, la Tuberculose et les Hépatites Virales

- Une formation du personnel à la prise en charge des effets indésirables ;
- La mise en place d'un système de collecte efficace des effets indésirables ;
- Renforcer les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose ;
- Mettre en place des services de prises en charge conformes aux réglementations mise en place selon la législation mise en vigueur ;

- Exiger des autorités sanitaires une adjonction de la pyridoxine aux traitements antituberculeux pour une amélioration des effets indésirables.

2.2. Aux autorités administratifs sanitaires

- Exiger un contrôle régulier des patients avec des dossiers remplis en bon et due forme ;
- Exiger des praticiens un respect de la réglementation de prises en charge des effets indésirables instaurés par la CSLS-TBH et l'OMS ;
- Sensibiliser d'avantages la population contre la stigmatisation des personnes atteints de la tuberculose.

2.3. Aux praticiens

- Une recherche systématique des effets indésirables chez tous les patients sous traitements médicamenteux ;
- Assurer une surveillance rigoureuse des bilans sanguins de chaque patient avant tout début de traitement ;
- Informer les patients quant à l'apparition de la manifestation d'effets indésirables dès le début du traitement ;
- Assurer un suivi constant des examens biologiques de chaque patient ;
- Assurer un accompagnement psycho-social de tous les malades tuberculeux.

2.4. Aux malades atteints de tuberculose

- Informer les prestataires sanitaires en charge du suivi sur chaque éventuelle apparition d'effets indésirables des médicaments pour leurs prises en charge ;
- Suivre régulièrement leurs traitements et suivre les recommandations du praticien.

2.5. A la population

- Eviter la stigmatisation des membres de leurs entourages atteints de tuberculose ;
- Accompagner psychologiquement et physiquement les malades atteints de tuberculose autour d'eux

REFERENCES

REFERENCES

1. Ministère de la Santé et de la Prévention Français (2020) Soins et maladies, Maladies. *In* Maladies infectieuses, La Tuberculose, Gouvernement Français, France, (<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/la-tuberculose>).
2. Institut Pasteur (2020) Centre médical. *In* Fiches maladies, Tuberculose, Institut de Recherche scientifique, Paris, (<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/tuberculose>).
3. Magagi. H, I. (2019) EFFETS INDÉSIRABLES LIES A LA PRISE DES ANTITUBERCULEUX CHEZ LES PATIENTS MDR AU SERVICE DE PNEUMOPHTISIOLOGIE CHU DU POINT G. Thèse de doctorat en Pharmacie, Faculté de Pharmacie (FAPH), Bamako, 141p.
4. Aouam K, Chaabane A, Loussaïef C, Ben Romdhane F, Boughattas NA, and Chakroun M (2007) Les effets indésirables des antituberculeux: épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Médecine et Maladies Infectieuses*, vol. 37, n° 5, p. 253-261.
5. Pharmacomédicale (2020) Médicaments, Par spécialité médicale, Infectiologie - Parasitologie. *In* Antituberculeux, Antituberculeux - isoniazide, Bordeaux, (<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antituberculeux-isoniazide>).
6. Terracciano E, Amadori F, Zaratti L, and Franco E (2020) Tuberculosis: an ever present disease but difficult to prevent. *Igiene E Sanita Pubblica*, 76(1), p. 59-66.
7. Mbuh TP, Ane-Anyangwe I, Adeline W, Thumamo Pokam BD, Meriki HD, and Mbacham WF (2019) Bacteriologically confirmed extra pulmonary tuberculosis and treatment outcome of patients consulted and treated under program conditions in the littoral region of Cameroon. *BMC Pulmonary Medicine*, 19:17.
8. Mathiasen VD, Andersen PH, Johansen IS, Lillebaek T, and Wejse C. Clinical features of tuberculous lymphadenitis in a low-incidence country. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, p. 366-371.

9. Boudville DA, Joshi R, and Rijkers GT (2020) Migration and tuberculosis in Europe. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 18(100143):1-6.
10. Cui Y, Shen H, Wang F, Wen H, Zeng Z, Wang Y, et al. (2020) A Long-Term Trend Study of Tuberculosis Incidence in China, India and United States 1992–2017: A Joinpoint and Age–Period–Cohort Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(9):3334.
11. Haddad MB, Raz KM, Lash TL, Hill AN, Kammerer JS, Winston CA, et al. (2018) Simple Estimates for Local Prevalence of Latent Tuberculosis Infection, United States, 2011–2015. *Emerging Infectious Diseases*, 24(10):1930-1933.
12. Daftary A, Mitchell EMH, Reid MJA, Fekadu E, and Goosby E (2018) To End TB, First-Ever High-Level Meeting on Tuberculosis Must Address Stigma. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 99(5):1114-1116.
13. Migliori GB, Sotgiu G, Rosales-Klitz S, and Van Der Werf MJ (2018) European Union standard for tuberculosis care on treatment of multidrug-resistant tuberculosis following new World Health Organization recommendations. *The European Respiratory Journal* (25):1801617.
14. Habib S, Rajdev K, Pervaiz S, Hasan Siddiqui A, Azam M, and Chalhoub M (2018) Pulmonary Cavitary Disease Secondary to *Mycobacterium xenopi* Complicated by Respiratory Failure. *Cureus*, 10(10):e3512.
15. Chowdhury RR, Vallania F, Yang Q, Angel CJL, Darboe F, Penn-Nicholson A, et al. (2018) A multi-cohort study of the immune factors associated with *M. tuberculosis* infection outcomes. *Nature*, 560(7720):644-648.
16. Ernst JD. The immunological life cycle of tuberculosis. *Nature Reviews Immunologie*, 12(8):581-591.
17. Romha G, Gebru G, Asefa A, and Mamo G. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium tuberculosis* in animals: Transmission dynamics and control challenges of zoonotic TB in Ethiopia. *Preventive Veterinary Medicine*, 158:1-17.

18. Hayward S, Harding RM, McShane H, and Tanner R. Factors influencing the higher incidence of tuberculosis among migrants and ethnic minorities in the UK. *F1000Research*, 7:461.
19. Ogbuoji O, Qi J, Olson ZD, Yamey G, Nugent R, Norheim OF, et al. (2017) Annual Rates of Decline in Child, Maternal, Tuberculosis, and Noncommunicable Disease Mortality across 109 Low- and Middle-Income Countries from 1990 to 2015. Vol. 9, chapter. 5, *in* Jamison DT, Gelband H, Horton S, Jha P, Laxminarayan R, Mock CN, et al. (édit.). *Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty*. 3rd édition, Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank.
20. Githinji LN, Gray DM, and Zar HJ (2018) Lung function in HIV-infected children and adolescents. *Pneumonia (Nathan)*, 10:6.
21. Santos NC de S, Scodro RB de L, Leal DC, do Prado SM, Micheletti DF, Sampiron EG, et al. (2020) Determination of minimum bactericidal concentration, in single or combination drugs, against *Mycobacterium tuberculosis*. *Future Microbiology*, 15:107-114.
23. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, and Snider DE. (1991) Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 324(23):1644-1650.
24. Steingart KR, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. (2006) Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *The Lancet. Infectious Diseases*, 6(10):664-674.
25. Chihota VN, Grant AD, Fielding K, Ndibongo B, van Zyl A, Muirhead D, et al. (2010) Liquid vs. solid culture for tuberculosis: performance and cost in a resource-constrained setting. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 14(8):1024-1031.
26. Bloom BR, Atun R, Cohen T, Dye C, Fraser H, Gomez GB, et al. (2017) Tuberculosis *in* Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, Jha P, (édit.) *Major Infectious Diseases*. 3rd éd. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank.

27. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. (2017) Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(2): 111-115.
28. John M, Chhikara A, John DM, Khawar N, Brown B, and Narula P. Diagnosis of Tuberculosis in an Asymptomatic Child, Sibling, and Symptomatic Pregnant Mother in New York City by Tuberculin Skin Testing and the Importance of Screening High-Risk Urban Populations for Tuberculosis. *The American Journal of Case Reports*, 19:1004-1009.
29. Cavany SM, Vynnycky E, Anderson CS, Maguire H, Sandmann F, Thomas HL, et al. (2019) Should NICE reconsider the 2016 UK guidelines on TB contact tracing? A cost-effectiveness analysis of contact investigations in London. *Thorax (journal)*, 74(2):185-193.
30. Chauke T, Netshikweta L, Netshandama VO, Nyathi L, Tshitangano TG, and Olaniyi FC (2018) PROPOSED GUIDELINES TO MINIMISE MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS TREATMENT DEFAULT IN A MULTI-DRUG RESISTANT UNIT OF LIMPOPO PROVINCE, SOUTH AFRICA. *African Journal of Infectious Diseases*, 12(2):55-65.
31. Garfein RS, Liu L, Cuevas-Mota J, Collins K, Muñoz F, Catanzaro DG, et al. (2018) Tuberculosis Treatment Monitoring by Video Directly Observed Therapy in 5 Health Districts, California, USA. *Emerging Infectious Diseases*, 24(10):1806-1815.
32. Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ, et al. (2005) Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet (London, England)*, 366(9495):1443-1451.
33. LAROUSSE (2022) Langue française. *In Dictionnaire: Molécule*, Encyclopédie français, Paris, (<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/mol%C3%A9cule/52074>).

34. LAROUSSE (2022) Langue française. *In* Dictionnaire: Principe actif, Encyclopédie français, Paris, (https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/principe_actif/15528).
35. LAROUSSE (2022) Langue française. *In* Dictionnaire: Pharmacologie, Encyclopédie français, Paris, (<https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/pharmacologie/15318>).
36. LAROUSSE (2022) Langue français. *In* Dictionnaire: Pharmacocinétique, Encyclopédie français, Paris, (<https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/pharmacocin%C3%A9tique/15313>).
37. Jennifer L. (2022) Élimination des médicaments *in* Médicaments, Administration des médicaments et pharmacocinétique. Manuel MSD (Grand public), Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego, (<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/administration-des-m%C3%A9dicaments-et-pharmacocin%C3%A9tique/%C3%A9limination-des-m%C3%A9dicaments>).
38. Daphne E, and Marsh S (2023) Effets indésirables des médicaments *in* Pharmacologie clinique. Manuel MSD (Édition professionnelle), University of Illinois at Chicago College of Pharmacy, (<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/effets-ind%C3%A9sirables-des-m%C3%A9dicaments/effets-ind%C3%A9sirables-des-m%C3%A9dicaments>).
39. Collège National de Pharmacologie Médicale (2022) Médicaments, Spécialité médicale. *In* Infectiologie-Parasitologie, Antituberculeux-rifampicine, Pharmacologie médicale, Bordeaux (Paris), (<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antituberculeux-rifampicine>).
40. Gumbo T, Louie A, Deziel MR, Liu W, Parsons LM, Salfinger M, et al. (2007) Concentration-Dependent *Mycobacterium tuberculosis* Killing and Prevention of Resistance by Rifampin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(11): 3781-3788.

41. Heifets LB. (1991) Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections. Les éditions Illustrée, CRC Press, Boca Raton, Florida, 226 p.
42. Nessar R, Cambau E, Reyrat JM, Murray A, and Gicquel B. (2012) Mycobacterium abscessus: a new antibiotic nightmare. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 67(4):810-818.
43. Burman WJ, Gallicano K, and Peloquin C. (2001) Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Rifamycin Antibacterials, 40(5):327-341.
44. Nau R, Prange HW, Menck S, Kolenda H, Visser K, and Seydel JK. (1992) Penetration of rifampicin into the cerebrospinal fluid of adults with uninflamed meninges. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 29(6):719-724.
45. Shenje J, Ifeoma Adimora-Nweke F, Ross IL, Ntsekhe M, Wiesner L, Deffur A, et al. (2015) Poor Penetration of Antibiotics Into Pericardium in Pericardial Tuberculosis. EBioMedicine, 2(11):1640-1649.
46. Somoskovi A, Parsons LM, and Salfinger M. (2001) The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis. Respiratory Research, 2(3):164.
47. Burman W, Benator D, Vernon A, Khan A, Jones B, Silva C, et al. (2006) Acquired Rifamycin Resistance with Twice-Weekly Treatment of HIV-related Tuberculosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 173(3):350-356.
48. Li G, Zhang J, Guo Q, Wei J, Jiang Y, Zhao X, et al. (2015) Study of efflux pump gene expression in rifampicin-monoresistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates. The Journal of Antibiotics, 68(7):431-435.
49. Wilkins JJ, Savic RM, Karlsson MO, Langdon G, McIlleron H, Pillai G, et al. (2008) Population pharmacokinetics of rifampin in pulmonary tuberculosis patients, including a semimechanistic model to describe variable absorption. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 52(6):2138-2148.
50. Langdon G, Wilkins J, McFadyen L, McIlleron H, Smith P, and Simonsson USH. (2005) Population pharmacokinetics of rifapentine and its primary desacetyl

metabolite in South African tuberculosis patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(11):4429-4436.

51. Sriram D, Yogeeswari P, and Reddy SP. (2006) Synthesis of pyrazinamide Mannich bases and its antitubercular properties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(8):2113-2116.

52. Zhang Y, Scorpio A, Nikaido H, and Sun Z. (1999) Role of acid pH and deficient efflux of pyrazinoic acid in unique susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *Journal of Bacteriology*, 181(7):2044-2049.

53. Zhang Y, Shi W, Zhang W, and Mitchison D. (2014) Mechanisms of Pyrazinamide Action and Resistance. *Microbiology Spectrum*, 2(4):1-12.

54. Shi W, Zhang X, Jiang X, Yuan H, Lee JS, Barry CE, et al. (2011) Pyrazinamide inhibits trans-translation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 333(6049):1630-1632.

55. Zhang S, Chen J, Shi W, Liu W, Zhang W, and Zhang Y. (2013) Mutations in *panD* encoding aspartate decarboxylase are associated with pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerging Microbes & Infections*, 2(6):e34.

56. Gumbo T, Chigutsa E, Pasipanodya J, Visser M, van Helden PD, Sirgel FA, et al. (2014) The pyrazinamide susceptibility breakpoint above which combination therapy fails. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(9):2420-2425.

57. Wilkins JJ, Langdon G, McIlleron H, Pillai GC, Smith PJ, Simonsson USH. Variability in the population pharmacokinetics of pyrazinamide in South African tuberculosis patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 62(9):727-735.

58. Conte JE, Lin E, and Zurlinden E. (2000) High-performance liquid chromatographic determination of pyrazinamide in human plasma, bronchoalveolar lavage fluid, and alveolar cells. *Journal of Chromatographic Science*, 38(1):33-37.

59. Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, Childs JM, and Peloquin CA. (1999) The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159(5 Pt 1):1580-1584.

60. Chigutsa E, Pasipanodya JG, Visser ME, van Helden PD, Smith PJ, Sirgel FA, et al. (2015) Impact of nonlinear interactions of pharmacokinetics and MICs on sputum

bacillary kill rates as a marker of sterilizing effect in tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(1):38-45.

61. Gumbo T, Dona CSWS, Meek C, and Leff R. (2009) Pharmacokinetics-pharmacodynamics of pyrazinamide in a novel in vitro model of tuberculosis for sterilizing effect: a paradigm for faster assessment of new antituberculosis drugs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(8):3197-3204.

62. Pasipanodya JG, McIlleron H, Burger A, Wash PA, Smith P, and Gumbo T. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. *The Journal of Infectious Diseases*, 208(9):1464-1473.

63. Zimic M, Fuentes P, Gilman RH, Gutiérrez AH, Kirwan D, and Sheen P. (2012) Pyrazinoic acid efflux rate in *Mycobacterium tuberculosis* is a better proxy of pyrazinamide resistance. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 92(1):84-91.

64. Argyrou A, Vetting MW, and Blanchard JS. (2007) New insight into the mechanism of action of and resistance to isoniazid: interaction of *Mycobacterium tuberculosis* enoyl-ACP reductase with INH-NADP. *Journal of the American Chemical Society*, 129(31):9582-9583.

65. Argyrou A, Vetting MW, Aladegbami B, and Blanchard JS. (2006) *Mycobacterium tuberculosis* dihydrofolate reductase is a target for isoniazid. *Nature Structural & Molecular Biology*, 13(5):408-413.

66. Timmins GS, and Deretic V. (2006) Mechanisms of action of isoniazid. *Molecular Microbiology*, 62(5):1220-1227.

67. Roy PD, Majumder M, and Roy B. (2008) Pharmacogenomics of anti-TB drugs-related hepatotoxicity. *Pharmacogenomics*, 9(3):311-321.

68. Conte JE, Golden JA, McQuitty M, Kipps J, Duncan S, McKenna E, et al. (2002) Effects of gender, AIDS, and acetylator status on intrapulmonary concentrations of isoniazid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(8):2358-2364.

69. Colangeli R, Helb D, Sridharan S, Sun J, Varma-Basil M, Hazbón MH, et al. (2005) The *Mycobacterium tuberculosis* iniA gene is essential for activity of an efflux

pump that confers drug tolerance to both isoniazid and ethambutol. *Molecular Microbiology*, 55(6):1829-1840.

70. Gumbo T, Louie A, Liu W, Brown D, Ambrose PG, Bhavnani SM, et al. (2007) Isoniazid bactericidal activity and resistance emergence: integrating pharmacodynamics and pharmacogenomics to predict efficacy in different ethnic populations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(7):2329-2336.

71. Gumbo T, Louie A, Liu W, Ambrose PG, Bhavnani SM, Brown D, et al. (2007) Isoniazid's bactericidal activity ceases because of the emergence of resistance, not depletion of *Mycobacterium tuberculosis* in the log phase of growth. *The Journal of Infectious Diseases*, 195(2):194-201.

72. Pasipanodya JG, and Gumbo T. (2013) A meta-analysis of self-administered vs directly observed therapy effect on microbiologic failure, relapse, and acquired drug resistance in tuberculosis patients. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57(1):21-31.

73. Pasipanodya JG, Srivastava S, and Gumbo T. (2012) Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 55(2):169-77.

74. Safi H, Sayers B, Hazbón MH, and Alland D. (2008) Transfer of embB codon 306 mutations into clinical *Mycobacterium tuberculosis* strains alters susceptibility to ethambutol, isoniazid, and rifampin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(6):2027-2034.

75. Deshpande D, Srivastava S, Meek C, Leff R, and Gumbo T. (2010) Ethambutol optimal clinical dose and susceptibility breakpoint identification by use of a novel pharmacokinetic-pharmacodynamic model of disseminated intracellular *Mycobacterium avium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(5):1728-1733.

76. Sang Y, Barbosa JM, Wu H, Locy RD, and Singh NK. (2007) Identification of a pyridoxine (pyridoxamine) 5'-phosphate oxidase from *Arabidopsis thaliana*. *FEBS Letters*, 581(3):344-348.

77. Cohen M, and Bendich A. (1986) Safety of pyridoxine — A review of human and animal studies. *Toxicology Letters*, 34(2-3):129-139.

78. Tambasco-Studart M, Titiz O, Raschle T, Forster G, Amrhein N, and Fitzpatrick TB. (2005) Vitamin B6 biosynthesis in higher plants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(38):13687-13692.
79. Magagi IH. (2019) Effets indésirables liés à la prise des antituberculeux chez les patients MDR au service de pneumo-phtisiologie CHU du Point G. Thèse de doctorat en Pharmacie, Faculté de Pharmacie (FAPH), Bamako, 141 p.
80. N'Dao O. (2008) Evaluation de l'efficacité du traitement de la tuberculose à bascilloscopie négative au cours du VIH/SIDA au CHU du point G. Thèse de doctorat en Médecine, Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS), Bamako, 100 p.
81. Coulibaly IL. (2011) Effets secondaires des médicaments antituberculeux chez les personnes co-infectées par la tuberculose/VIH. Thèse de doctorat Médecine, Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS), Bamako, 79 p.
82. Tékpa G, Fikouma V, Marada Téngothi RM, Longo J de D, Amakadé Woyengba AP, and Koffi B. (2019) Aspects épidémiologiques et cliniques de la tuberculose en milieu hospitalier à Bangui. *The Pan African Medical Journal*, 33(31):1-12.
83. Adimi N, Hocine I, Bourekoua W, Laouar L, Nafti S, and Makhloufi MT. (2017) Les effets indésirables des antituberculeux. *Revue des Maladies Respiratoires*, 34:A214-A215.
84. Perriot J, Chambonnet É, and Eschalier A. (2011) Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. *Revue des Maladies Respiratoires*, 28(4):542-555.

ANNEXES

ANNEXES

Fiche d'enquête

Etude sur l'utilisation de la Pyridoxine dans la prise en charge des effets indésirables des antituberculeux au Centre Hospitalier Universitaire du POINT G, au CS REF de la commune I et II.

I. IDENTIFICATION DU PATIENT :

Numéro de dossier :

A. Nom et Prénom :

.....

1. SEXE :

a. Masculin

b. Féminin

2. Age :

a. < 30 ans

b. Plus de 30 ans

3. RESIDENCE :

a. Bamako

b. Hors de Bamako

4. POIDS :

5. Profession :

6. Ethnie :

B. PROBLEMATIQUE DE SANTE :

- a. Nombre d'épisode de TB :
- b. Date de début du traitement :
- c. Lieu de diagnostic :
.....
.....

C. TYPE DE TUBERCULOSE :

- 1. Tuberculose pulmonaire
- 2. Autres

D. EXAMEN CLINIQUE :

- 1. Radio du thorax :
Positif Négatif
- 2. Examen bactériologique micro-crachat :
Positif Négatif
- 3. GeneXpert :
Positif Négatif
- 4. Culture + Antibiogramme :
Fait Non fait
Positif Négatif

II. MALADIES ASSOCIEES :

- a. Diabète
- b. V.I.H
- b. Autres
- c. Drépanocytose

III. LES MOLECULES UTILISEES :

Schéma de 1^{ère} ligne :

- 1. Isoniazide (INH)
- 2. Rifampicine (RMP)
- 3. Ethambutol (EMB)

4. Pyrazinamide (PZA)

5. Autres molécules :

.....
.....
.....
.....
.....
.....

IV. DELAI D'APPARITION DES EFFETS INDESIRABLES :

- a. < À 7 jours b. < À 1 semaine c. < À 2 semaines
d. 1 mois e. Plus d'un mois f. Plus de 2 mois

V. IDENTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES CHEZ CHAQUE PATIENT :

- a. Douleurs lombaires.....
b. Ictère.....
c. Hypothyroïdie.....
d. Endocriniens.....
e. Anémie.....
f. Diarrhée, Ballonnement.....
g. Dépression.....
h. Psychose.....
i. Ecotoxicité.....
j. Arthralgie.....
k. Prurit, Démangeaison.....
l. Neuropathies périphériques.....
m. Néphrite Optique Rétrobulbaire (N.O.R.B)
n. Réactions allergiques.....

VI. GRADUATION DES EFFETS INDESIRABLES SELON L'OMS :

- a. Faible (Grade I) b. Modéré (Grade II)
c. Intense (Grade III) d. Grave (Grade IV)

.....
.....
.....

VII. EVOLUTION DES EFFETS INDESIRABLES :

- a. Favorable b. Régression c. Stationnaire
d. Séquelles

VIII. IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES SELON L'OMS :

- a. Certain b. Probable c. Possible
d. Improbable e. Conditionnelle/non classée
f. Non évaluable/non classée

IX. MOLECULE ET SON EFFETS INDESIRABLES :

1. Molécules :.....
.....
.....
.....
.....
.....

2. Effets indésirables :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

3. Moments d'apparition :

.....
.....

- a. 1 fois / jour
- b. Plusieurs fois / jour
- c. 1 fois / nuit
- d. Plusieurs fois / nuit

X. Remarque :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Fiche signalétique

Nom :	THIAM
Prénom :	Idiatou Barry
Téléphone :	(+223) 69 09 39 49
Email :	idiatoub.thiam@rocketmail.com
Nationalité :	Maliennne
Ville de soutenance :	Bamako
Année universitaire :	2021-2022
Lieu de dépôt :	Université Kankou Moussa
Secteur d'intérêt :	Pharmacologie

Résumé

Introduction : La tuberculose est une maladie contagieuse mais curable due au Bacille de Koch. Elle est transmise par voie aérienne. Les effets indésirables du traitement antituberculeux provoquent souvent un abandon par les patients.

Objectif : L'objectif de notre travail était d'étudier une possible réduction des effets indésirables à l'aide d'une association de pyridoxine au traitement initial de base.

Méthodologie : Ainsi nous avons réalisé une étude prospective comparative sur une période de 11 mois allant de Mars 2022 à Février 2021. Pour un échantillonnage non-aléatoire de type raisonné, ont été inclus dans cette étude les patients en phase d'initiation du traitement antituberculeux. Les données recueillies sur nos fiches d'enquête ont été saisies et analysées par le logiciel d'IBM, SPSS 21.

Résultats : Nous avons rassemblé des informations durant la période d'étude auprès de 47 patients dont 29 hommes et 18 femmes pour un pourcentage respectif de 61,7 et 38,3%. Notre échantillonnage comprenait majoritairement une tranche d'âge située entre 16 et 31 ans avec un pourcentage de 46,8% pour une moyenne de 33 ans. Nous avons eu une prédominance de la TPM avec un pourcentage de 85,1%. L'apparition d'effets secondaires avant l'administration de doses de pyridoxine a été observée chez 22 patients soit un pourcentage de 46,8% des cas, la neuropathie périphérique étant le symptôme le plus rapporté. Il ressort de notre étude qu'une amélioration des

symptômes a été déclarée par 53,3% (8 cas) des patients, soit une réduction de survenue des effets indésirables de 7 cas (14,8%).

Conclusion : L'apparition d'EI a un impact direct sur la prise du traitement par les patients. Une surveillance et une méthode de réduction de celle-ci pourrait être un facteur majeur dans la poursuite du traitement antituberculeux.

Mots-clés : Effets indésirables, antituberculeux, pyridoxine, Bamako.

MSDS

Name: THIAM

First Name: Idiatou Barry

Telephone: (+223) 69 09 39 49

Email: idiatoub.thiam@rocketmail.com

Nationality: Malian

Defense city: Bamako

Academic year: 2021-2022

Place of submission: Kankou Moussa University

Area of interest: Pharmacology

Introduction: Tuberculosis is a contagious but curable disease caused by Bacillus Koch. It is transmitted by air. Adverse effects of TB treatment often cause patients to drop out.

Objective: The objective of our work was to study a possible reduction in adverse effects using an association of pyridoxine with the initial basic treatment.

Methodology: Thus we carried out a comparative prospective study over a period of 11 months from March 2022 to February 2021. For a reasoned non-random sampling, patients in the initiation phase of anti-tuberculosis treatment were included in this study. . The data collected on our survey sheets were entered and analyzed by IBM software, SPSS 21.

Results: We collected information during the study period from 47 patients including 29 men and 18 women for a respective percentage of 61.7 and 38.3%. Our sampling mainly included an age group between 16 and 31 years old with a percentage of 46.8% for an average of 33 years old. We had a predominance of TPM with a percentage of 85.1%. The appearance of side effects before the administration of pyridoxine doses was observed in 22 patients, i.e. a percentage of 46.8% of cases, peripheral neuropathy being the most reported symptom. Our study shows that an improvement in symptoms was reported by 53.3% (8 cases) of patients, i.e. a reduction in the occurrence of adverse effects by 7 cases (14.8%).

Conclusion: The appearance of AEs has a direct impact on the treatment taken by patients. Monitoring and a method of reducing this could be a major factor in the continuation of TB treatment.

Keywords: Adverse effects, antituberculous, pyridoxine, Bamako.

SERMENT DE GALIEN

Je Jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des
Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes
condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de
mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant
fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma
profession avec conscience et de respecter non seulement
la législation en vigueur, mais aussi les règles de
l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs
envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes
connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et
favoriser les actes criminels ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à
mes promesses ;

Que je sois couverte d'opprobres et méprisé de mes
confrères si j'y manque !

Je le jure !