

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année : 2014 – 2015

THESE

N°1715/15

Présentée en vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

OULAI Monnahan Stanislas

**Mesure de l'observance thérapeutique des patients
tuberculeux suivis à l'HMA
du 1^{er} Mars 2012 au 31 Août 2012.**

Soutenue publiquement le 04 Juin 2015

Composition du jury :

Président : Monsieur KOUADIO Kouakou Luc, Professeur titulaire
Co-Directeur de thèse : Monsieur OUATTARA Mahama, Maître de Conférences Agrégé
Co-Directeur de thèse : Monsieur YAO N'DRI Athanase, Maître de Conférences Agrégé
Assesseurs : Madame KOUAKOU Siransy, Maître de Conférences Agrégé
Monsieur AMIN N'cho Christophe, Maître de Conférences Agrégé

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT
DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur ATINDEHOU Eugène
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Madame NADO Marie Josette
Secrétaire Principal Adjoint	Madame AKE Kouadio Api Eugénie
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

Mme AKE Michèle	Chimie Analytique
M ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie

	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE EDJEME N'guessa Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Minérale
MM	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie thérapeutique
	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, Chimie thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie – Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

2. MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

3. MAITRES ASSISTANTS

Mme BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie
MM BONY François Nicaise Chimie Analytique
CLAON Jean Stéphane Santé Publique
DALLY Laba Galénique
DJOHAN Vincent Parasitologie -Mycologie
Mme IRIE N'GUESSAN Amenan Pharmacologie
M KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie
Mme KOUASSI AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie
MM MANDA Pierre Toxicologie
Mmes POLNEAU VALLEE Sandrine Mathématiques Biophysique
SACKOU KOUAKOU Julie Santé Publique
SANGARE Mahawa Biologie Générale
SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie
VANGA ABO Henriette Parasitologie-Mycologie
M YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

4. ASSISTANTS

MM ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie
ADJAMBRI Adia Eusebé Hématologie
Mmes AFFI-ABOLI Mihessé Roseline Immunologie
AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S. Pharmacie Galénique
MM AMICHIA Attoumou Magloire Pharmacologie
ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie
Mme AYE YAYO Mireille Hématologie

MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Bactériologie-Virologie
Mlle	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mme	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mlle	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Sante Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
Mlle	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
M	N'GUESSAN Alain	Galénique
Mmes	N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J.	Hématologie
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
MM	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

5. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

MM	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
	DIANE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M	YAO N'Dri	Pathologie Médicale
	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie

3. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie.
M	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
	KOFFI ALEXIS	Anglais
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS
DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeurs	ZINZENDORF Nanga Yessé OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse CABLAN Mian N'Dédey Asher DOTIA Tiepordan Agathe LATHRO Joseph Serge	Maître Assistante Assistant Assistante Assistant

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L. AHIBOH Hugues AKE EDJEME N'Guessan Angèle DIAFOUKA François	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégée Maître de Conférences Agrégée Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric KONAN Konan Jean Louis KONE Fatoumata	Maître Assistant Assistant Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André KOUASSI Dinard DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maitre de Conférences Agrégé
Docteurs	SANGARE Mahawa AFFI-ABOLI Mihessé Roseline ADJAMBRI Adia Eusebé AYE YAYO Mireille KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. YAPO Assi Vincent De Paul	Maitre-assistant Assistante Assistant Assistante Assistant Assistant Assistante Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade AKE Michèle YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire
Professeurs	AMIN N'cho Christophe GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BONY Nicaise François BROU Amani Germain KPAIBE Sawa Andre Philippe TRE Eric Serge	Maître Assistant Assistant Assistant Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie	Maître Assistante
	DJOHAN Vincent	Maître Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître Assistant
	ANGORA Kpongbo Etienne	Assistant
	KONATE Abibatou	Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE , GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DALLY Laba Ismaël	Maître Assistant
	AKA-ANY Grah Armelle A.S.	Assistante
	N'GUESSAN Alain	Assistant

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTO GAMIE,

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold FOFIE N'Guessan Bra Yvette OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistant Assistante Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeurs	KABLAN Brou Jérôme ABROGOUA Danho Pascal KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	IRIE N'GUESSAN Amenan G. AMICHIA Attoumou M DJADJI Ayoman Thierry Lenoir EFFO Kouakou Etienne KAMENAN Boua Alexis KOUAKOU Sylvain Landry	Maître Assistante Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département par intérim
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître-Assistante

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
		Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître Assistant
	MANDA Pierre	Maître Assistant
	SANGARE TIGORI B.	Maître Assistante
	SACKOU KOUAKOU J.	Maître Assistante
	DIAKITE Aissata	Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante

DEDICACES

Celui qui demeure sous l'abri du Très Haut repose à l'ombre du tout puissant.

Je dis à l'Eternel : mon refuge et ma forteresse, mon dieu en qui je me confie.

Puisqu'il m'aime je le délivrerai : je le protégeai puisqu'il connaît mon nom. il m'invoquera et je lui répondrai. Je serai avec lui dans la détresse, je le délivrerai et je le glorifierai.

Je le rassasierais de longs jours, je lui ferai voir mon salut.

Psaumes 91 Verset 1, 2, 14, 15, 16.

A mon père (IN MEMORIUM)

DOUE Oulaï Lambert

Ce jour aurait été tellement plus beau avec toi à mes côtés. Je sais combien de fois tu aurais été fier de moi.

Aujourd'hui Papa, tu peux être fier de toi car tu as atteint ton objectif. Mais hélas ! La mort est venue trop tôt.

Reçois ce modeste travail, fruit de tes efforts, en récompense de tant d'années de sacrifices, témoin de ma gratitude et de mon amour.

Puisse notre Seigneur Jésus veiller sur toi là où tu es. Repose en paix.

A ma mère

DJAO Rosalie

Merci pour toute l'affection que tu m'as apportée et pour ta complicité de toujours. Ton amour, tes conseils, ton courage et ta persévérance m'ont conduit à ce niveau.

Merci pour tes prières, merci pour la confiance que tu as placée en moi et qui me donne de me surpasser, Merci infiniment pour tout.

Que Dieu te donne longue vie.

A mes frères et sœurs

*Vous avez toujours été là pour partager mes joies et peines.
Je ne vous dirai jamais assez merci. Je vous dédie ce travail.
Puisse ce travail vous servir d'exemple.
Que Dieu nous garde toujours unis.*

A mon grand frère

OULAI Flean Antoine

Tu as été une véritable source de motivation pour moi. Merci pour ton soutien infailible. Que Dieu soit toujours avec toi et ta famille.

A MME Oulai flean Antoine

Maman tu as été un véritable soutien moral pour ton fils que je suis car de par ta présence tu as permis à ton mari de me suivre jusqu'à l'aboutissement de ce travail. Merci maman.

A MON COUSIN GUEHI BAH ETIENNE.

Merci grand frère pour ton soutien

A mes oncles et tantes

LA FAMILLE KOPE.FAMILLE GAHA

FRANÇOIS.

Merci pour vos prières et restons unis pour relever les défis qui attendent notre famille.

Recevez ce travail car je tiens à vous le dédier particulièrement.

A ma très chère

YAH Nathalie Parfaite dit Gnougnou

Au moment où mon âme se courbait, tu as été celle dont Dieu s'est servi pour la relever. Que ce Dieu d'Amour te comble de grâce et fasse en sorte que notre amour se concrétise. Je t'aime.

A MONSIEUR GUIRAO NOËL.

Sincères mercis à toi grand frère pour ton assistance matérielle et morale.

A mes enfants

1-Oulai Doué Gnonssian Ivan, 2-Oulai Keny Moyet ,
3-Oulai Doué Prince Evariste

*Je souhaite que ce travail vous serve d'exemple, qu'il vous enseigne
que la récompense est au bout de l'effort. Je vous aime tous.*

A mes neveux et nièces

1-Oulai Ritha Marley .2-Oulai Linda Sabine.3-Oulai Barbara
Ange Lolo.4-Oulai Nadège Goni. 5-Oulai Lambert.6- Oulai
Mamichou

je vous dédie ce travail en guise d'exemple de dure labeur .

Travaillez sans relâche. Je vous aime

A MONSIEUR DOLOU JEAN PIERRE, DOCTEUR SEIZI
BAN PIERRE , MME GNAE YVONNE ANGE, MME GUEYE
CHARLENE

A tous mes Ami(e)s

*Vos prières et vos encouragements m'ont permis d'achever ce travail.
Je vous remercie infiniment. Que Dieu vous bénisse.*

A toute la jeunesse de AJPB

Merci pour votre soutien.

REMERCIEMENTS

A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE DE LA MEDECINE INTERNE DE L'HMA qui nous a accueilli et qui a bien voulu nous aider.

Merci pour votre disponibilité et votre participation à la réalisation de cette thèse.

A TOUT LE PERSONNEL DU CENTRE DE PRISE EN CHARGE DES MALADES VIVANT AVEC LE VIH DE L'HMA. Particulièrement Mme KONAN et HERVE.

Merci pour tout votre soutien.

-Au personnel du centre et de diagnostic et de traitement de la tuberculose de l'HMA

-A l'infirmier major du CDT

**A NOS MAITRES ET
JUGES**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur KOUADIO KOUAKOU LUC

- Professeur Titulaire d'Hydrologie et Santé Publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Chef du laboratoire d'hygiène et du service du contrôle des eaux de l'Institut National d'Hygiène Publique ;
- Responsable du Diplôme d'Etude Universitaire d'Homéopathie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Responsable du DESS d'Hygiène Alimentaire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Ancien Vice-Doyen chargé de la pédagogie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Responsable de la Maîtrise professionnalisée à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.
- Membre de plusieurs sociétés savantes

Cher Maître,

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de notre thèse et ce, malgré vos nombreuses responsabilités et occupations.

Votre disponibilité, votre simplicité et votre spontanéité nous ont conduit vers vous.

Votre haute valeur intellectuelle et votre rigueur scientifique font de vous une sommité du monde scientifique.

Veillez trouvez ici, cher maître, l'expression de notre infinie gratitude et surtout de notre profonde admiration.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur OUATTARA MAHAMA

- Docteur ès Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier I ;
- Professeur Agrégé de Pharmacie Chimique ;
- Sous-directeur à la Direction de la Pharmacie et du Médicament chargé de la Promotion de l'Industrie Pharmaceutique ;
- Expert des référentiels de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et de Distribution (BPD) des médicaments à usage humain (UEMOA, l'OMS) ;
- Inspecteur des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain (OMS-UEMOA) ;
- Lauréat du prix de recherche santé 2003 Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique de Côte d'Ivoire ;
- Thématique de recherche lauréate du Prix Scientifique KOUAME Egnankou 2013 des UFR Sciences de la Santé ;
- Membre de la Société Ouest-Africaine de Chimie (SOACHIM) ;
- Membre du Réseau de Substances Bioactives Ouest Africain (ReSBOA) ;
- Membre de la Société de Chimie Thérapeutique de France (SCt France) ;
- Président de la Société Savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI).

Cher Maître,

Maître, professeur vous avez été pour moi un guide, un modèle, un réconfort.

Merci cher maître pour votre attention et vos sages conseils.

Votre simplicité et votre disponibilité, vos exceptionnelles qualités professionnelles et humaines nous ont beaucoup touchées.

Veillez trouver ici cher maître, l'expression de notre infinie gratitude et de notre profond respect

Puisse Dieu vous garder et vous bénir.

.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur YAO Dowlo N'Dri Athanase

- Professeur agrégé en médecine du service de santé des armées du Val de Grace (France) ; chaire de pathologie tropicale ;
- Médecin colonel ;
- Chef de service de médecine interne à l'Hôpital militaire d'Abidjan ;
- Enseignant en Séméiologie Pathologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Formateur national en suivi-évaluation des programmes en matière de VIH-SIDA ;
- Membre de la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) ;
- Membre de la Société Ivoirienne de Gériatrie et Gérontologie (SIGG) ;
- Membre de la Société Ouest-Africaine de Gériatrie ;
- Membre du Groupe Technique d'Appui du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) ;
- Membre de la Société Franco Africaine de Diabétologie ;
- Membre du Réseau International pour la Planification et l'Amélioration de la Qualité et la Sécurité dans les systèmes de santé en Afrique (RIPAQS).

Cher maître,

Votre présence dans ce jury nous honore.

Votre esprit critique et votre grand savoir permettront de parfaire ce travail,

Veillez agréer, cher Maître, l'expression de notre profond respect.

Puisse Dieu vous garder et vous bénir.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur KOUAKOU Siransy N'Doua Gisèle

- Professeur agrégé de pharmacologie
- Titulaire d'une thèse de doctorat unique en pharmacologie de l'Université Félix Houphouët Boigny
- Titulaire d'un DES en pharmaco-thérapeutique
- Titulaire d'un DEA en physiologie animale
- Membre de la société française de la pharmacologie et de la thérapeutique
- Pharmacien hospitalier au CHU de Cocody

Cher Maître,

C'est avec une grande joie que nous vous comptons parmi les membres de ce jury. Merci pour l'enseignement de qualité et tous les conseils dont nous avons bénéficiés.

Nous avons de toujours été impressionnés par votre gentillesse et votre simplicité.

Puisse Dieu vous garder et vous bénir.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur AMIN N'CHO Christophe

- Professeur agrégé en chimie analytique, bromatologie à l'université Félix Houphouët Boigny
- Chef de service adjoint du laboratoire d'hygiène publique de l'institut national d'hygiène publique
- Docteur en pharmacie diplômé de l'université de Cocody
- Docteur ès sciences pharmaceutiques et biologiques de l'université de Montpellier 1
- Titulaire du DESS contrôle qualité des médicaments, aliments et produits cosmétiques, du DEA en conception, réalisation, valorisation du médicament issu de la pharmacopée africaine option chimie analytique et bromatologie, du CES de biochimie clinique, du CES d'hématologie-biologie, du CES d'immunologie générale et médicale, maître professionnalisé option santé publique de l'université Félix Houphouët Boigny
- Membre de la SOACHIM

Cher maître,

Vous nous faites honneur en acceptant de juger ce travail. Nous vous remercions sincèrement pour votre disponibilité et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de participer à ce jury.

Que Dieu vous bénisse.

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION-----	6
Première partie : REVUE DE LA LITTERATURE-----	10
I-LA TUBERCULOSE-----	11
I-1 Définition-----	11
I-2 Historique-----	11
I-3- Epidémiologie-----	12
I-4- Diagnostic -----	16
I-5-Différentes formes de tuberculose -----	18
II-MEDICAMENTS ANTITUBERCULEUX-----	19
II-1 Définition-----	19
II-2 Classification pharmaco- thérapeutique-----	19
II-3 Schéma thérapeutique des antituberculeux en Côte d'Ivoire-----	21
II-4 Limites d'utilisation des antituberculeux-----	29
II-5 Disponibilité des médicaments antituberculeux en Côte d'Ivoire.....	34
III-OBSERVANCE THERAPEUTIQUE AUX ANTITUBERCULEUX-----	36
III-1-Définition-----	36
III-2- Différentes méthodes d'évaluation de l'observance-----	36
III-3-Cas particulier du traitement antituberculeux-----	40
Deuxième partie : ETUDE EXPERIMENTALE-----	43
I-CADRE TYPE -----	44
II-MATERIEL-----	45
III-METHODES-----	45
RESULTATS -----	50
I-DONNEES GENERALES-----	51
II-PROTOCOLE THERAPEUTIQUE-----	56
III- RELATION ENTRE LES DIFFERENTS DETERMINANTS DE L'OBSERVANCE ET LA QUALITE DE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE-----	64
DISCUSSION -----	70
CONCLUSION-----	78
RECOMMANDATIONS-----	80
REFERENCES-----	82
ANNEXES-----	90

Abréviations

ASD	: Association santé et développement
BAAR	: Bacille Acido-alcool Résistant.
BCG	: Bacille Calmette Guerin
CAT	: Centre Antituberculeux
CCC	: Communication pour un changement de comportement
CDT	: Centre de Diagnostic et de Traitement
CHU	: Centre Hospitalier et Universitaire
CNA-CI	: Commission Nationale des Antituberculeux de Côte d'Ivoire
cp	: comprimé
DOTS	: Traitement Directement Observé
DOTS	: Directly Observed Treatments
EH	: Ethambutol et Isoniazide
HMA	: Hôpital Militaire d'Abidjan
IDR	: Intra Dermo Réaction
Nouvelle PSP	: Nouvelle Pharmacie de la Santé Publique
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PEPFAR	: President's Emergency Plan For Aids Relief
PEV	: Programme Elargi de Vaccination
PNLT	: Programme National de Lutte contre la Tuberculose
RH	: Rifampicine, Isoniazide
RHE	: Rifampicine, Isoniazide, Ethambutol
RHZ	: Rifampicine, isoniazide, Pyrazinamide
RHZE	: Rifampicine, Isoniazide, Pyrazinamide et Ethambutol
SIDA	: Syndrome Immuno-Déficitaire Acquis
TEO	: Test d'Evaluation de l'Observance
UICTRM	: Union International Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoire
VII	: Virus de l'Immuno déficience Humaine

Liste des figures

	Pages
Figure 1 : Incidence estimée de la tuberculose par pays en 2012, selon l'OMS -----	12
Figure 2 : <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (G×15549)-----	13
Figure 3: Culture de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -----	14
Figure 4 : Mécanisme de protection de l'organisme de la tuberculose-----	15
Figure 5 : Radiographie d'un patient atteint de tuberculose pulmonaire avancée-----	17
Figure 6 : Répartition des sujets selon le sexe-----	51
Figure 7: Répartition des sujets selon les tranches d'âge-----	52
Figure 8: Répartition des sujets selon le lieu de provenance-----	53
Figure 9 : Répartition des sujets selon le niveau d'instruction-----	53
Figure 10 : Répartition des sujets selon la situation matrimoniale-----	54
Figure 11 : Répartition des sujets selon la profession-----	54
Figure 12 : Répartition des sujets selon la religion-----	55
Figure 13 : Répartition des sujets selon le soutien de l'entourage-----	55
Figure 14 : Répartition selon la ligne thérapeutique-----	59

Liste des tableaux

	Pages
Tableau I : Prescription du régime de 1 ^{ère} ligne avec les formes combinées d'antituberculeux chez l'adulte-----	22
Tableau II : Prescription du régime de 1 ^{ère} ligne avec les formes combinées d'antituberculeux pédiatriques-----	22
Tableau III : Prescription du régime de 2 ^{ème} ligne avec les formes combinées de médicaments antituberculeux chez l'adulte-----	23
Tableau IV : Prescription du régime de 2 ^{ème} ligne avec les formes combinées de médicaments antituberculeux pédiatriques-----	23
Tableau V : Les effets indésirables majeurs des médicaments antituberculeux----	29
Tableau VI : Les effets indésirables mineurs des médicaments antituberculeux---	30
Tableau VII : Avantages et inconvénients des méthodes directes et indirectes-----	37
Tableau VIII : Test d'évaluation de l'observance-----	47
Tableau IX : Facteurs liés aux patients et à son entourage-----	56
Tableau X : Facteurs liés au système de soins-----	57
Tableau XI : Difficultés rencontrées au CDT-----	57
Tableau XII : Facteurs liés à la maladie-----	58
Tableau XIII : Appréciation de la mesure de l'observance-----	59
Tableau XIV : Répartition selon le type de traitement-----	60
Tableau XV: Répartition selon Motifs de changement de ligne thérapeutique-----	60
Tableau XVI : Répartition selon le délai de passage au traitement de deuxième ligne-----	61
Tableau XVII: Autres paramètres liés au traitement-----	62
Tableau XVIII: Répartition selon les causes de l'inobservance-----	64
Tableau XIX : Relation entre les caractéristiques sociodémographiques et la qualité de l'observance thérapeutique-----	64

Tableau XX : Caractéristique lié au patient et/ou à son entourage et la qualité de l'observance thérapeutique-----	65
Tableau XXI : Caractéristiques liés au système de soins et la qualité de l'observance-----	66
Tableau XXII : Caractéristiques liées à la maladie et à la qualité de l'observance-	67
Tableau XXIII : Relation entre les déterminants liés au traitement et la qualité de l'observance thérapeutique-----	68
Tableau XXIV: Relation entre les caractéristiques liées à l'éducation thérapeutique et à l'observance et la qualité de l'observance thérapeutique-----	69

INTRODUCTION

Le problème de l'observance n'est pas nouveau puisqu'il y a plus de 2 500 ans Hippocrate disait : « les malades mentent souvent lorsqu'ils disent prendre leurs médicaments » [100].

C'est l'OMS en 2003, qui tira la sonnette d'alarme et publia un rapport qui met en évidence le peu de propension des malades à suivre leur prescription médicamenteuse à la lettre. Aussi selon ce même rapport, résoudre le problème de la non-observance thérapeutique représenterait un progrès plus important que n'importe quelle découverte biomédicale [150]. Ce constat a conduit l'OMS à recommander aux États membres que l'amélioration du taux d'observance aux traitements à long terme des maladies chroniques soit une priorité d'action [150].

Paradoxalement, peu d'études se sont intéressées à l'observance médicamenteuse chez les patients tuberculeux. Une des raisons en est certainement la difficulté d'évaluation qui soulève de nombreux problèmes méthodologiques [30, 46, 61]. Deux types de méthodes ont été proposées : les méthodes directes et indirectes Elles ont chacune leurs avantages et leurs inconvénients.il n'existe pas une méthode de référence de mesure de l'observance.[110]

L'évaluation par le clinicien est la méthode la plus simple. L'entretien clinique permet une évaluation plus précise de l'observance [21].

Pour notre étude, les patients ont répondu à un questionnaire standardisé sur l'observance appelé TEO : test d'évaluation de l'observance. Il s'agit de l'une des méthodes indirectes d'évaluation de l'observance.

Cette échelle a été validée en langue française et permet de définir trois profils d'observance : bonne observance, minimales problèmes d'observance, et mauvaise observance [50]. Détecter la mauvaise observance et tenter de l'améliorer est une tâche difficile.il a été clairement établi que l'observance a un traitement prescrit ne résulte pas d'un simple processus de conformité du

patient aux prescriptions médicales. L'adoption (ou non) de comportement durable de sante résulte d'une interaction complexe entre plusieurs facteurs dont ceux liés à la personne (facteurs démographiques, socio-économique, psychosociaux). Ceux liés à la maladie, au traitement et ceux liés à l'entourage et aux soignants. [11, 130]

Pour orienter les interventions éducatives visant à améliorer l'observance des traitements médicamenteux vers les patients qui sont le plus à risque de non observance, il est nécessaire de cerner leurs comportements de santé et les différentes composantes qui entrent en jeu dans le processus d'observance [35]. Identifier les facteurs d'observance et de non-observance au traitement est donc un enjeu clé dans la prise en charge du patient tuberculeux.

La tuberculose est une infection bactérienne à *Mycobacterium Tuberculosis* également connue sous le nom de bacille de Koch. C'est une maladie contagieuse.

L'observance médicamenteuse est la pierre angulaire du processus de prise en charge du patient tuberculeux. Elle est considérée comme étant un déterminant majeur de l'efficacité opérationnelle de toute intervention sanitaire.

Son étude contribuerait à l'optimisation de la qualité de la prise en charge de la tuberculose et la minimisation des dépenses de soins évitables, secondaires à ses complications pulmonaires.

Cependant peu de données sur l'observance existent en Côte d'Ivoire sur les sujets sous traitement antituberculeux particulièrement à l'hôpital militaire d'Abidjan (HMA). Notre travail avait donc pour objectif général d'évaluer l'observance thérapeutique des patients tuberculeux suivis à l'HMA.

De façons spécifiques il s'agira de :

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients
- Décrire les différents protocoles thérapeutiques des patients tuberculeux

-Identifier des différents déterminants de l'observance thérapeutique incluant la stratégie DOTS ou "Directly Observed Treatments".

-Identifier les causes de la mauvaise observance

Le présent travail se décline en deux parties

- la première concerne la revue de la littérature sur la tuberculose, les médicaments antituberculeux et les méthodes de mesures de l'observance thérapeutique.
- la seconde sera consacrée à notre étude expérimentale, avec la méthodologie, les résultats et commentaires ainsi que la discussion.

Une conclusion suivie de quelques recommandations viendront achever notre travail.

Première partie :

**REVUE
DE LA LITTÉRATURE**

I-LA TUBERCULOSE

I-1 Définition

La tuberculose est une maladie infectieuse et contagieuse, causée par des bacilles du genre *Mycobacterium*. Elle est due au complexe *tuberculosis* qui regroupe *Mycobacterium tuberculosis hominis* encore appelé bacille de Koch, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium canetti* [21].

I-2 Historique

La tuberculose est connue depuis des milliers d'années. On a d'ailleurs pu identifier les séquelles de cette maladie sur des momies égyptiennes. Les grecs de l'antiquité nommaient la tuberculose "phtisie".

Si elle avait déjà été très bien décrite du temps d'Hippocrate, il a fallu attendre 1882 pour que Robert KOCH découvre le microbe responsable de cette terrible maladie dont on connaissait, par ailleurs, le caractère contagieux. Ce microbe a été dénommé bacille de Koch, en l'honneur de celui qui l'a mis en évidence.

La tuberculose devient un véritable fléau à la fin du 18^{ème} et au début du 19^{ème} siècle. A cette époque, la cure "hygiéno-diététique" et le repos dans des établissements spécialisés (sanatoriums) étaient la seule chance de guérison pour les tuberculeux, car il n'existait pas encore de traitement médicamenteux. Le premier sanatorium a été ouvert en 1854 en Allemagne.

En 1924, Albert CALMETTE et Alfonse GUERIN mettent au point un vaccin contre la tuberculose reposant sur l'injection de bacilles tuberculeux vivants mais de virulence atténuée appelé "Bacille de Calmette et Guérin" ou « BCG ».

La disponibilité d'un traitement efficace (l'association correcte de plusieurs de ces médicaments administrés pendant une durée suffisante) a certainement eu un impact très favorable sur la prévalence de la tuberculose. Pourtant, sa régression avait commencé avant la découverte des antibiotiques à la suite de l'amélioration des conditions de vie de la population. Ce fait illustre bien le caractère social de cette maladie dont l'apparition et l'évolution sont fortement liées à la pauvreté et à la promiscuité qui vont souvent de pair avec elle [17].

I-3- Epidémiologie

I-3-1- Répartition géographique

La tuberculose est extrêmement répandue dans les pays pauvres. Au total, un tiers de la population mondiale est infecté par le bacille de la tuberculose. En effet, cette affection représente un problème majeur de santé au niveau mondial. Chaque année, on compte environ 9 millions de nouveaux cas de tuberculose et près de 2 millions de personnes meurent de cette maladie à un rythme de 5000 décès par jour [44].

Tous les pays sont touchés, mais la plupart des cas (85%) se produisent en Afrique (30%) et en Asie (55%). L'Inde et la Chine comptent à elles-seules 35 % de l'ensemble des cas. Toutefois, l'Afrique subsaharienne compte la plus grande proportion de nouveaux cas par habitant, avec plus de 260 cas pour 100 000 habitants [33]. Il y a 22 pays parmi les plus touchés qui comptent près de 80 % des cas de tuberculose du monde et dans lesquels la lutte contre la tuberculose a reçu une attention particulière depuis l'an 2000 [37]. Cette répartition géographique est illustrée par la figure 1.

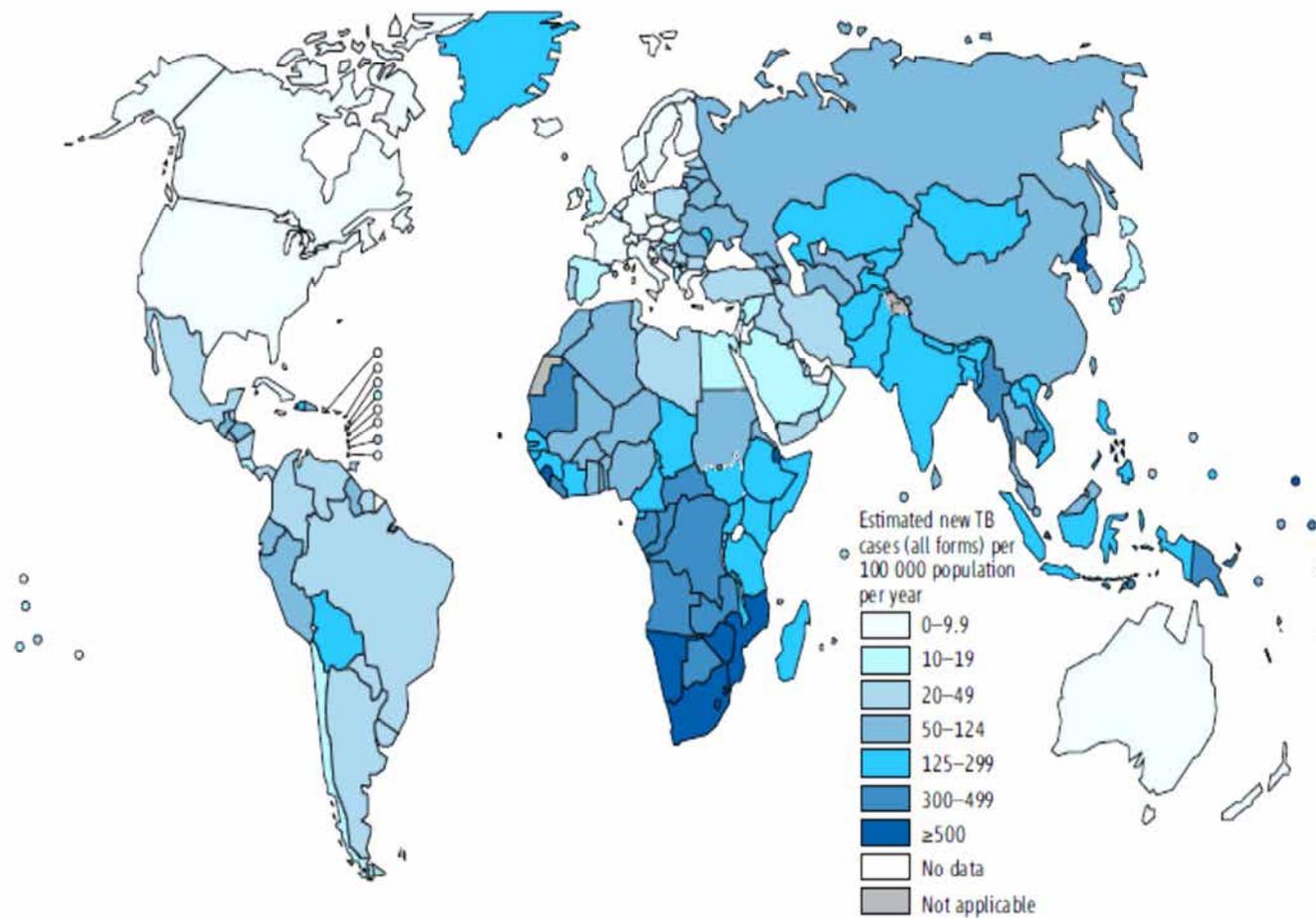


Figure 1 : Incidence estimée de la tuberculose par pays en 2012, selon OMS [40]

I-3-2-Agent pathogène

Le microscope électronique à balayage permet l'observation minutieuse du bacille de Koch, qui est un bacille aérobie strict, immobile, droit ou légèrement incurvé, de 2 à 5 μm sur 0,3 à 0,5 μm . (**Figure 2**)

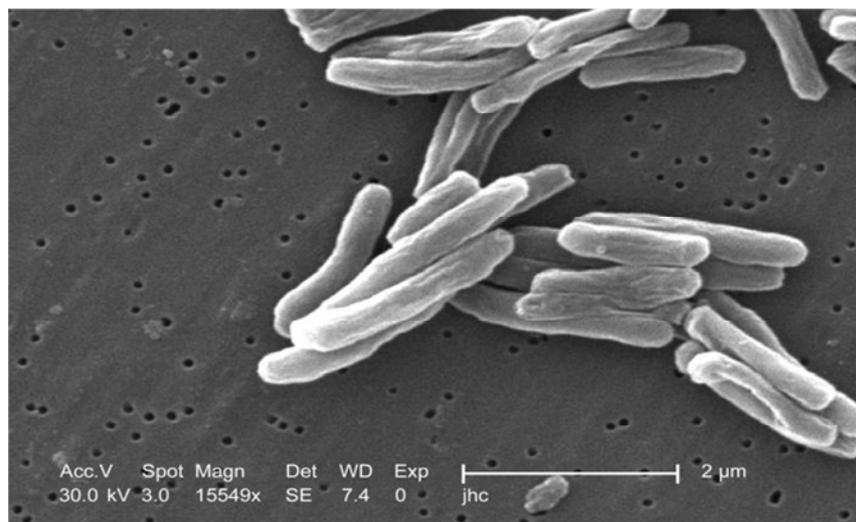


Figure 2 : *Mycobacterium tuberculosis* (G \times 15549) [67]

Mycobacterium tuberculosis est un bacille à croissance très lente (2 à 6 semaines), les colonies ont alors un aspect en chou-fleur [66].

La culture sur milieu solide (**Figure 3**) (Lowenstein-Jensen ou le milieu d'Ogawa) est longue (huit semaines) ce qui retarde le diagnostic. La culture dans un milieu liquide est relativement rapide (deux semaines). Après la culture, il est possible de procéder à l'identification des espèces et d'effectuer un antibiogramme.

Le test de sensibilité aux antibiotiques de première ligne par la méthode des proportions de Canetti est le plus couramment utilisé et reste le test de référence [67].



Figure 3: Culture de *Mycobacterium tuberculosis* [67]

I-3-3-Transmission

La tuberculose se transmet d'un malade souffrant de tuberculose pulmonaire à d'autres personnes par l'intermédiaire de gouttelettes infectées provenant de ses poumons. Ces gouttelettes infectantes sont produites lorsque le malade tousse ou éternue. Ces fines gouttelettes sèchent rapidement et les plus petites d'entre elles restent en suspension dans l'air pendant plusieurs heures. Le sujet sain s'infecte en inhalant ces gouttelettes.

En fait, une proportion relativement faible de sujets en contact avec le malade sera infectée. La probabilité de développer la maladie après l'infection est en grande partie sous l'influence du nombre de bacilles infectants (dose infectante) et de la puissance des défenses de l'organisme [61].

I-3-4-Physiopathologie

3 types de cellules sont essentiels à la protection vis à vis de *M. tuberculosis* (Figure 4) :

- **Les macrophages**, qui phagocytent les bacilles. Lorsque le bacille tuberculeux est phagocyté par le macrophage il réside dans le phagosome dont il bloque l'acidification grâce à une uréase, ce qui empêche sa digestion. Dans le phagosome, ces antigènes sont présentés au CMH de classe II avec activation des cellules T CD4. Mais les antigènes, ne passant pas dans le cytoplasme, ne sont pas présentés au CMH de classe I et il n'y a pas d'activation des cellules T CD8.
- **Les lymphocytes T CD4**, qui sécrètent des cytokines TH1
- **Les lymphocytes T CD8**, qui sécrètent de l'IFN γ et peuvent lyser les macrophages infectés.

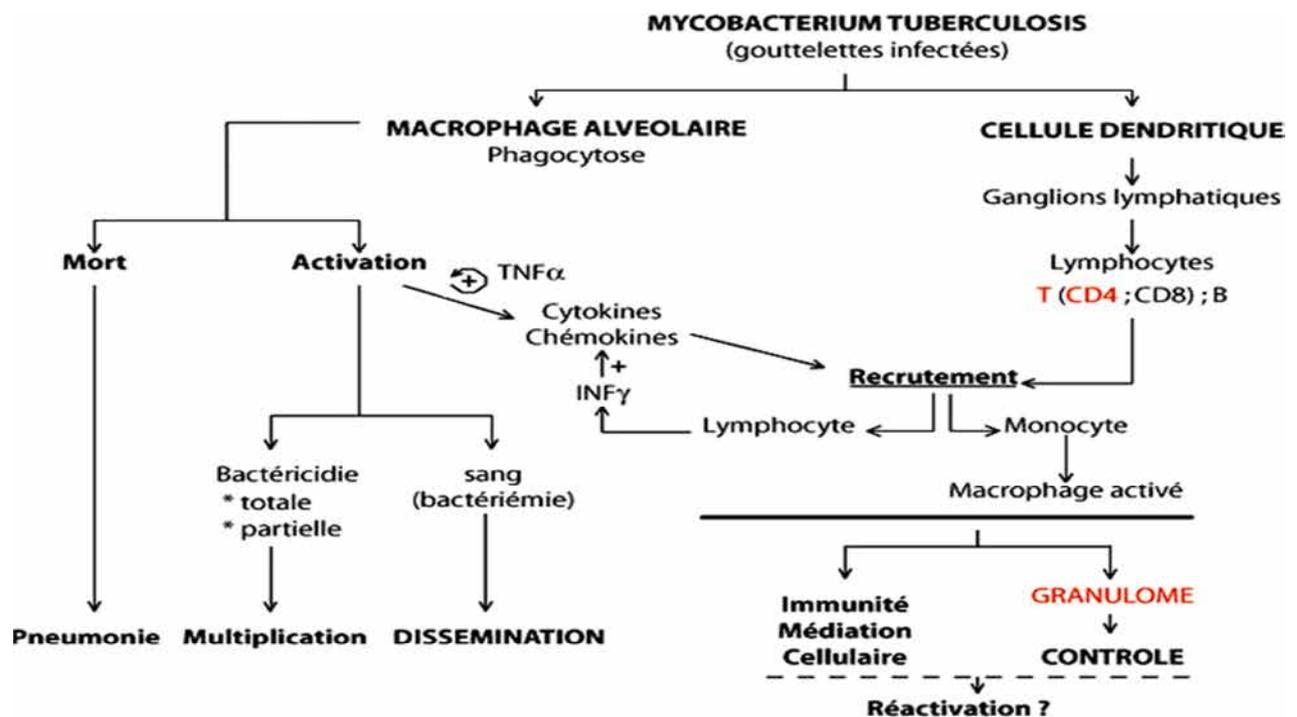


Figure 4 : Mécanisme de protection de l'organisme de la tuberculose [67]

I-4- Le diagnostic [21]

I-4-1-Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique par évaluation des symptômes identifie les cas suspects de tuberculose parmi les malades fréquentant les établissements de soins. Les signes d'imprégnation de la tuberculose sont :

- Toux pendant plus de 2 à 3 semaines.
- Expectorations, crachats.
- Perte de poids rapide.
- Fièvre
- Anémie
- Anorexie

Plus de 90% des sujets atteints de tuberculose présentent une toux peu après le début de la maladie. Toutefois, celle-ci n'est pas spécifique et elle est également courante chez les fumeurs et malades souffrant d'infections respiratoires aiguës.

Les malades atteints de tuberculose peuvent présenter d'autres signes respiratoires (douleurs thoraciques, hémoptysie, essoufflement) ou généraux (fièvre, sueurs nocturnes, asthénie, anorexie, aménorrhées secondaires).

Les signes cliniques chez les sujets atteints de tuberculose n'aident pas à faire la différence avec certaines affections pulmonaires.

I-4-2 -Diagnostic para clinique

I-4-2-1- Diagnostic d'orientation

°IDR (*Intra Dermo Réaction*) à la tuberculine :

Elle est positive lorsque le diamètre de l'induration est supérieur à 10 millimètres. Elle a une valeur limitée en clinique, surtout dans les pays à haute prévalence tuberculeuse. Un test tuberculique "Positif" est rarement suivi de la maladie et un test "Négatif" n'exclut pas une tuberculose active, surtout chez les VIH+. Ce test est cependant important en pratique clinique pour les enfants.

° **Radiographie thoracique :**

Elle permet de décrire les lésions provoquées par le bacille de Koch, leur étendue ainsi que les lésions associées de la maladie. Elle permet aussi un suivi évolutif. Sur le cliché thoracique (**Figure 5**), nous distinguons des nodules isolés ou groupés en grappe; une plage homogène d'opacité pouvant être unilatérale ou bilatérale; des hyper clartés.

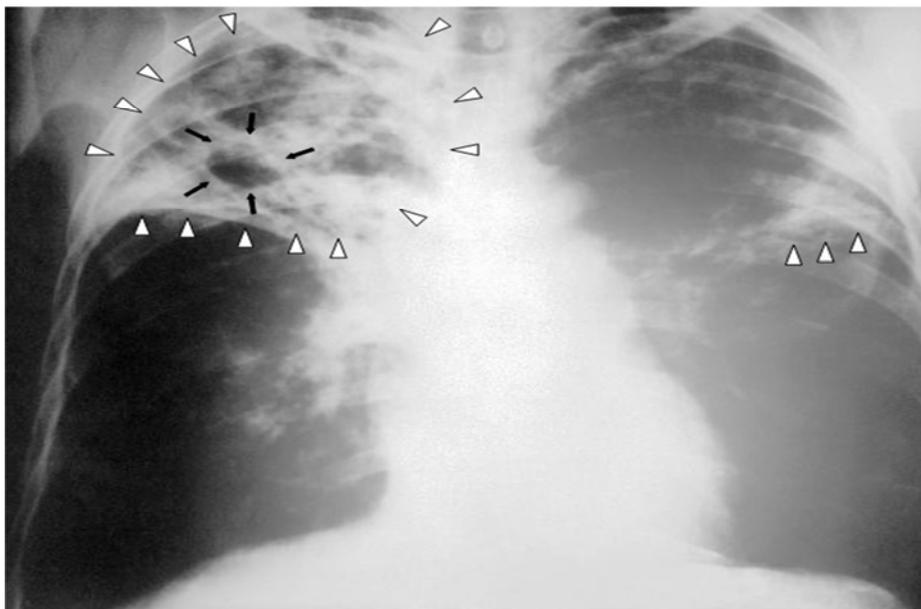


Figure 5 : Radiographie d'un patient atteint de tuberculose pulmonaire [67]

I-4-2-2- Diagnostic de certitude

Il consiste en l'examen cyto bactériologique des crachats ainsi que d'autres produits pathologiques et à la recherche de BAAR.

Le cas suspect de tuberculose pulmonaire doit fournir 3 échantillons d'expectoration aux fins de l'examen microscopique. Les chances de trouver des bacilles tuberculeux sont plus grandes avec trois échantillons qu'avec un ou deux.

Les différentes techniques :

***Coloration de Ziehl-Neelsen**

Les bacilles apparaissent comme des chapelets de bâtonnet rouges, de 2 à 4µm de longueur et de 0,2 à 0,4µm de largeur.

****Coloration aux fluorochromes***

Cette technique de coloration nécessite un microscope spécial en fluorescence. Les fluorochromes sont : l'auraminephénolée ou de l'auramine-rhodamine. Les bacilles émettent une fluorescence jaune vif sur fond noir.

L'avantage de cette méthode est de pouvoir examiner rapidement les frottis au faible grossissement [39;62].

I-5-Différentes formes de tuberculose [21]

L'infection tuberculeuse survient presque toujours au travers de l'appareil respiratoire après inhalation de bacilles tuberculeux. La tuberculose se propage à partir de la lésion pulmonaire primaire, aux autres organes de différentes manières. Les bacilles peuvent en effet se propager par voie hématogène, par voie lymphatique, par voie bronchique ou par contact. La tuberculose peut ainsi affecter des organes autres que les poumons.

I-5-1- Tuberculose pulmonaire

La tuberculose atteint les poumons dans 80 % des cas. La tuberculose de l'adulte est souvent à frottis positif et par conséquent, hautement contagieuse. On peut cependant avoir des cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatif. Les cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatif même confirmés par la culture des crachats sont 10 fois moins contagieux que les cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif.

I-5-2- Tuberculoses extra pulmonaires

La tuberculose atteint de façon variable les ganglions lymphatiques, la plèvre, les os, les articulations, le système nerveux (méningite), etc...

Les tuberculoses extra pulmonaires ne sont pas contagieuses et sont plus dangereuses chez les enfants que chez les adultes.

II- MEDICAMENTS ANTITUBERCULEUX

II-1-Définition

Les médicaments antituberculeux sont des anti- infectieux antibactériens actifs sur les mycobactéries typiques et atypiques, dont le *Mycobacterium Tuberculosis*. Ils font partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS, et de la plupart des pays [40].

II-2-Classification Pharmaco-thérapeutique

L'une des classifications des antituberculeux la plus utilisée, est fondée sur l'utilisation de deux lignes de traitement selon le degré de gravité de la maladie et/ou selon la pharmaco-résistance du *Mycobacterium Tuberculosis* vis-à-vis des antituberculeux.

II-2-1 Traitement de 1^{ère} ligne (2RHZE et 4 RH)

Les antituberculeux de première ligne sont utilisés dans les formes de tuberculose sensible (Rifampicine, Isoniazide, Pyrazinamide et Ethambutol) [29].

II-2-2 Traitement de 2^{ème} ligne (RHZES et S)

Les antituberculeux de deuxième ligne (Fluoroquinolones, Aminosides) sont réservés aux formes résistantes [29].

❖ Formes simples

Elles sont utilisées en cas d'intolérance aux formes combinées :

- **Isoniazide (H)**, sous forme de comprimé dosé à 50 mg, 100 mg, 300 mg ;

- **Ethambutol (E)**, sous forme de comprimé dosé à 400 mg.
- **Streptomycine (S)** disponible sous forme de poudre de 1 g ou de 0,75 g pour injection intramusculaire. ;
- **Pyrazinamide (Z)**, sous forme de comprimé dosé à 400 mg ;
- **Rifampicine (R)** sous forme de gélule dosée à 300 mg.

❖ Formes combinées

Elles sont les plus utilisées. Elles améliorent l'observance du traitement.

Il existe 7 CDF :

- **RHZE**: association comprenant 150 mg de Rifampicine, 75 mg d'Isoniazide, 400 mg de Pyrazinamide et 275 mg d'Ethambutol ;
- **RHZ adulte**: association comprenant 150 mg Rifampicine, 75 mg d'isoniazide, 400 mg de Pyrazinamide ;
- **RHZ enfant**: association comprenant 60 mg Rifampicine, 30 mg d'isoniazide, 150 mg de Pyrazinamide ;
- **RHE**: association comprenant 150 mg Rifampicine, 75 mg d'Isoniazide, 275 mg d'Ethambutol ;
- **RH150/75**: association comprenant 150 mg Rifampicine, 75 mg d'Isoniazide ;
- **RH60/30**: association comprenant 60 mg de Rifampicine et 30 mg d'Isoniazide
- **EH**: association 400 mg d'Ethambutol et 150 mg d'Isoniazide ;

II-3 Schéma thérapeutiques des antituberculeux existants en Côte d'Ivoire

II-3-1-Régimes thérapeutiques [10;58;62;69]

Chez l'adulte, le traitement doit comporter une phase initiale intensive qui associe au moins 4 médicaments et une phase de continuation ou d'entretien; associant au moins 2 médicaments. En conformité avec les recommandations de l'OMS, la Côte d'Ivoire a adopté les régimes suivants

- **Régime 2RHZE/4RH** pour les nouveaux cas
 - Prescription du régime de 1^{ère} ligne avec les formes combinées d'antituberculeux chez l'adulte [21] (**Tableau I**)
 - Prescription du régime de 1^{ère} ligne avec les formes combinées d'antituberculeux pédiatriques [21] (**Tableau II**)

- **Régime 2RHZES/1RHZE/5RHE** pour les retraitements
 - Prescription du régime de 2^{ème} ligne avec les formes combinées de médicaments antituberculeux chez l'adulte [21] (**Tableau III**)
 - Prescription du régime de 2^{ème} ligne avec les formes combinées de médicaments antituberculeux pédiatriques [21] (**Tableau IV**)

Tableau I : Prescription du régime de 1^{ère} ligne avec les formes combinées d'antituberculeux chez l'adulte [21]

Mois de traitement	Médicaments	Poids en kg			
		30-39	40-54	55-70	>70
2 mois pour la phase initiale intensive (2RHZE)	{RHZE}				
	(R150mg + H75mg + Z400mg + E275mg) forme combinée	2 cp	3 cp	4 cp	5 cp
4 mois pour la phase de continuation (4RH)	{RH}				
	(R150mg + H75mg) forme combinée	2 cp	3 cp	4 cp	5 cp

Tableau II : Prescription du régime de 1^{ère} ligne avec les formes combinées d'antituberculeux pédiatriques [21]

Mois de traitement	Médicaments	Poids en Kg					
		<7	8-9	10-14	15-19	20-24	25-29
2 mois pour la phase initiale intensive (2RHZ + E)	{RHZ}						
	(R60mg+H30mg+Z150mg) forme combinée	1 cp	1+1/2 cp	2 cp	3 cp	4 cp	5 cp
	(E400mg)	-	-	-	-	1cp	1cp
4 mois pour la phase de continuation (4RH)	{RH}						
	(R60mg + H30mg) forme combinée	1 cp	1+1/2 cp	2 cp	3 cp	4 cp	5 cp

Tableau III : Prescription du régime de 2^{ème} ligne avec les formes combinées de médicaments antituberculeux chez l'adulte [21]

Mois de traitement	Médicaments	Poids en kg			
		30-39	40-54	55- 70	>70
2 premiers mois pour la phase initiale intensive (2RHZES)	{RHZE} (R150mg + H75mg + Z400mg + E275mg) forme combinée	2 cp	3 cp	4 cp	5 cp
	S	0,50 g	0,75 g	1,00 g	1,00g
3 ^{ème} mois de la phase intensive (1RHZE)	{RHZE} (RH150mg + H75mg + Z400mg + E275mg) forme combinée	2 cp	3 cp	4 cp	5 cp
	{RH} (R150mg + H75mg) forme combinée	2 cp	3 cp	4 cp	5 cp
5 mois pour la phase de continuation (5RHE)	E400mg	1+1/2 cp	2 cp	3 cp	3 cp

Tableau IV : Prescription du régime de 2^{ème} ligne avec les formes combinées de médicaments antituberculeux pédiatriques [21]

Mois de traitement	Médicaments	Poids en kg					
		<7	8-9	10-14	15-19	20-24	25-29
2 premiers mois pour la phase initiale intensive (2RHZS+ E)	{RHZE} (R60mg + 30mg+Z50mg)forme combinée	1 cp	1+1/2 cp	2 cp	3 cp	4 cp	5 cp
	(E 400mg)	-	-	-	-	1 cp	1 cp
	S	0,25 g	0,25 g	0,25 g	0,33 g	0,50g	0,50g
3 ^{ème} mois de la phase intensive (1RHZE)	{RHZE} (R60mg+30mg+Z150mg) forme combinée	1 cp	1+1/2 cp	2 cp	3 cp	4 cp	5 cp
	(E400mg)	-	-	-	-	1 cp	1 cp
5 mois pour la phase de continuation (5RH)	{RH} (R60mg + H 30mg) forme combinée	1 cp	1+1/2 cp	2 cp	3 cp	4 cp	5 cp

II-3-1a-Régime pour les nouveaux cas : 2RHZE/4RH (Tableau I et II)

La durée de ce traitement est de 6 mois. Il associe dans les 2 premiers mois (phase intensive), la Rifampicine (**R**), l'Isoniazide (**H**), le Pyrazinamide (**Z**) et l'Ethambutol (**E**) administrés quotidiennement, suivie d'une phase d'entretien ou phase de continuation de 4 mois pendant laquelle le malade prend tous les jours, **R** et **H**. Ce régime est réservé à tous les cas de tuberculose nouvellement diagnostiqués et qui n'ont jamais reçu un traitement antituberculeux antérieurement. Il est appliqué à toutes les formes de tuberculose quel que soit le statut sérologique VIH. Ce régime est également indiqué chez les malades ayant reçu moins d'un mois de traitement, qui ont interrompu le traitement et qui ont à nouveau des frottis positifs. L'adhésion au traitement est un facteur essentiel pour le succès du traitement. Pour faciliter l'observance du traitement, la prise supervisée des médicaments peut être réalisée avec l'appui d'un membre de la famille ou de la communauté.

La première phase du traitement a une durée de 2 mois.

A la fin du 2^e mois, un contrôle bactériologique est réalisé. Si le frottis est négatif, on débute la phase d'entretien qui dure 4 mois. Si par contre, à la fin du 2^{ème} mois, le frottis est positif, le traitement de la phase initiale est prolongé d'un mois avant de débiter la phase d'entretien avec l'association **RH** pendant 3 mois. Au 5^{ème} mois, si le frottis est négatif, le traitement doit être poursuivi jusqu'au 6^{ème} mois avec **RH**. Si au 6^{ème} mois, le frottis est négatif, on arrête le traitement et le malade est déclaré guéri.

Par contre, si au 5^{ème} mois, le frottis est positif, le malade est déclaré « échec » au traitement et il faut l'orienter vers le centre antituberculeux de la région où le médecin est tenu de demander une culture et un mycobioGramme qui permettront d'adapter le traitement et il assurera la supervision du malade.

II-3-2-Régime de retraitement (2RHZES / 1RHZE / 5RHE) (Tableau III et IV)

Tout patient bénéficiant d'un régime de retraitement doit si possible bénéficier d'une culture et d'un mycobioGramme qui permettront d'adapter ultérieurement le traitement. Ce régime dure 8 mois. Il comprend 2 phases :

- Une phase initiale d'une durée de 3 mois. Pendant les deux premiers mois de cette phase, le malade reçoit la Rifampicine (**R**), l'Isoniazide (**H**), le Pyrazinamide(**Z**), l'Ethambutol (**E**), et la Streptomycine (**S**) injectable (**2RHZES**).

A la fin du 2^{ème} mois, on arrête la Streptomycine (**S**) et le malade continue son traitement avec la Rifampicine (**R**), l'Isoniazide (**H**), le Pyrazinamide (**Z**), l'Ethambutol (**E**) pendant un mois (**1RHZE**).

- A la fin du 3^{ème} mois commence la phase de continuation d'une durée de 5 mois pendant laquelle, le malade reçoit la Rifampicine (**R**), l'Isoniazide (**H**), l'Ethambutol (**E**) (**5RHE**). Le régime de retraitement est indiqué en cas d'échec au traitement de première ligne, de rechute ou de reprise après abandon de 2 mois ou plus.

Concernant la conduite du traitement, deux alternatives se présentent :

- En cas d'évolution favorable :

A la fin du 3^{ème} mois, un frottis est réalisé pour le contrôle. S'il est négatif, on débute la phase d'entretien avec RHE pendant 5 mois.

Au 5^{ème} mois un contrôle est réalisé. S'il est négatif, le traitement est poursuivi jusqu'au 8^{ème} mois. Puis, on réalise de nouveau un frottis. S'il est négatif, le malade est déclaré guéri.

- En cas d'évolution défavorable :

A la fin du 3^{ème} mois si le frottis est toujours positif, le traitement de la phase initiale est poursuivi jusqu' au 4^{ème} mois et un autre examen des crachats est effectué à la fin du 4^{ème} mois. Si le frottis est toujours positif un prélèvement est effectué et envoyé dans la mesure du possible au laboratoire pour une culture et un mycobioGramme.

Le traitement de la phase de continuation est initié et poursuivi jusqu'au résultat du mycobioGramme. Si la culture et le mycobioGramme révèlent une résistance à 2 des trois médicaments antituberculeux utilisés dans la phase de continuation, le patient est référé dans un centre spécialisé pour adapter le traitement en fonction des réserves d'antituberculeux disponibles. En cas d'absence de structures capables d'effectuer la culture et le mycobioGramme, le traitement est effectué jusqu'à la fin du 5^{ème} mois. Ensuite, si le frottis est positif, alors il s'agit d'un cas d'échec du traitement de 2^{ème} ligne et le patient est référé dans un service de pneumo-phthysiologie d'un CHU pour la prise en charge.

II-3-3-Régime thérapeutique des cas particuliers [10;42;50 ; 69]

II-3-3-1-Chez la femme enceinte 2RHZE/4RH

Toute femme devrait être interrogée sur la présence ou non d'une grossesse avant le début du traitement antituberculeux.

Chez les femmes enceintes, le traitement de 1^{ère} ligne reste identique.

Pour ce qui est du traitement de 2^{ème} ligne (retraitement), il est déconseillé prescrire la streptomycine à cause du risque tératogène pour le nerf auditif du fœtus.

II-3-3-2-Chez la femme allaitante

Une femme allaitante qui développe une tuberculose doit recevoir toute sa dotation du traitement antituberculeux. Une prise régulière et adéquate est le meilleur moyen de prévenir la transmission de bacille tuberculeux à son bébé.

Les traitements de 1^{ère} ligne ou de 2^{ème} ligne doivent être poursuivis et la femme en traitement antituberculeux peut allaiter son enfant en dehors d'une localisation mammaire de la tuberculose.

Le bébé doit recevoir une chimioprophylaxie à l'isoniazide pendant 6 mois.

II-3-3-3-Chez le sujet VIH positif

Le développement d'une tuberculose active chez tout patient VIH positif requiert l'initiation immédiate du traitement antituberculeux. La chimiothérapie recommandée par le PNLT (2RHZE/4RH) est efficace chez les tuberculeux co-infectés par le VIH et le taux de guérison est identique quel que soit le statut sérologique VIH. Néanmoins l'administration des antituberculeux chez les personnes infectées par le VIH est associée à un risque plus élevé de survenue d'effets secondaires. Il faut s'assurer que le patient n'est pas sous un traitement ARV incompatible avec le traitement antituberculeux en vigueur.

II-3-5-Prévention [21;44]

II-3-4-1-Vaccination par le BCG

Le BCG est inclus dans le calendrier vaccinal du PEV. Il doit être administré à la naissance. Le vaccin est injecté par voie intradermique, dans la partie supérieure du bras gauche (V deltoïdien), à la dose de 0,05 ml pour les enfants de 0 à 1 an (c'est la demi-dose) et à la dose de 0,1 ml pour les enfants âgés de plus d'un an (dose entière).

Six semaines après la vaccination par le BCG, il est normalement observé une cicatrice au point d'injection. Le BCG doit être fait aux enfants séropositifs et chez ceux nés de mères séropositives à l'exception des enfants qui présentent des signes cliniques de SIDA (Syndrome Immuno-Déficitaire Acquis). La vaccination est inutile chez l'adulte. La vaccination par le BCG protège les enfants contre les formes graves de la tuberculose (miliaire et méningite tuberculeuses) qui sont généralement mortelles.

II-3-4-2-Chimio prophylaxie à l'isoniazide

Les enfants âgés de moins de 5 ans de l'entourage familial des patients qui présentent une tuberculose pulmonaire à microscopie positive doivent bénéficier d'une chimio prophylaxie à l'isoniazide quel que soit le résultat de l'IDR à la tuberculine (positif ou négatif) et quel que soit leur statut vaccinal BCG (vacciné ou non) à la dose de 5 mg/Kg/jour pendant 6 mois.

II-3-4-3- Communication pour un Changement de Comportement (CCC)

Le diagnostic précoce et le traitement adéquat des formes contagieuses de tuberculose demeurent le moyen le plus efficace de lutte contre la tuberculose.

Pour ce faire, l'éducation pour la santé doit insister sur la nécessité de :

- consulter précocement dans un centre de santé, devant toute toux grasse persistante de plus de trois semaines, surtout lorsqu'elle est associée aux signes d'imprégnation tuberculeuse ;
- inciter les familles à la surveillance et au soutien psychologique des malades.

Les malades présentant ces symptômes doivent donner leurs expectorations à examiner au centre de diagnostic et de traitement de la tuberculose le plus proche.

Les malades tuberculeux contagieux doivent :

- bien se couvrir la bouche et le nez avec un mouchoir propre lors de la toux ;
- éviter de cracher partout, cracher dans un bocal fermé contenant de l'eau de javel ;
- avoir une alimentation saine et équilibrée ;
- éviter de fumer et de consommer de l'alcool ;
- sensibiliser leur entourage qui tousse, sur la nécessité d'une visite au centre de diagnostic et de traitement.

La communauté reste un acteur essentiel dans la lutte contre la tuberculose. Pour ce faire, elle doit s'impliquer aussi bien dans l'identification des cas suspects que dans la supervision du traitement des malades.

II-4-Limites d'utilisation des antituberculeux

II-4-1-Les effets indésirables [6]

Les effets indésirables des médicaments antituberculeux sont de deux types :

- les effets indésirables majeurs qui entraînent des rashes cutanés, anémie hémolytique ...
- les effets indésirables mineurs qui provoquent seulement des malaises quelque peu désagréables (troubles digestifs), qui régressent sous traitement symptomatique mais qui peuvent quelquefois persister pendant toute la durée du traitement.

Tableau V : Les effets indésirables majeurs des médicaments antituberculeux

PRODUIT	EFFETS INDESIRABLES MAJEURS	CONDUITE A TENIR
ISONIAZIDE (H)	Hépatite, jaunisse	Arrêt du traitement Transfert du malade
RIFAMPICINE (R)	Hépatite, jaunisse essoufflement, choc, collapsus, purpura, anémie hémolytique, insuffisance rénale	Arrêt du médicament et hospitalisation du malade
PYRAZINAMIDE (Z)	Hépatite	Arrêt du médicament
ETHAMBUTOL (E)	Baisse de l'acuité visuelle perte de la vision des couleurs : rouge et verte voire cécité	Examen visuel et arrêt définitif du médicament

- Streptomycine(S)

Elle entraîne :

* une néphrotoxicité et une ototoxicité, en rapport avec une dose trop élevée ou des traitements prolongés.

* des réactions allergiques mineures (rash, urticaire).

Ces phénomènes ont cessé à l'arrêt du traitement.

Tableau VI : Les effets indésirables mineurs des médicaments antituberculeux

PRODUIT	EFFETS INDESIRABLES MINEURS	CONDUITE A TENIR
ISONIAZIDE (H)	-paresthésies, engourdissements -douleurs musculaires, -confusion mentale, -pellagre, éruptions cutanées	Vitamine B6 (5 mg/jour)
RIFAMPICINE (R)	-rougeur et/ou prurit -rougeur des yeux, larmolement -syndrome grippal et abdominal	Traitement symptomatique et donner le produit au cours ou après le repas
PYRAZINAMIDE (Z)	-douleurs articulaires, accès de goutte	Aspirine

II-4-2 Les résistances aux antituberculeux [64]

Ces dernières années, les mécanismes de résistance de *M. tuberculosis* ont été décrits pour la plupart des antituberculeux. La résistance acquise des mycobactéries aux antibiotiques est toujours liée à des mutations de gènes chromosomiques et n'est pas transférable d'une souche à l'autre.

Chez les souches résistantes à plusieurs antibiotiques, chacune des résistances est acquise indépendamment des autres, le plus souvent de façon successive en fonction des antibiotiques utilisés pour le traitement, sauf dans le cas particulier de la résistance à bas niveau à l'Isoniazide croisée avec la résistance de l'Ethionamide.

Deux types de mutations sont impliqués dans la résistance acquise aux antibiotiques : mutation de gènes qui codent pour les protéines cibles de l'antibiotique, mutations de gènes qui codent pour des enzymes impliquées dans l'activation de l'antibiotique.

II-4-3 La tuberculose multirésistante [11]

La tuberculose est dite multirésistante, en raison de sa résistance à au moins deux des principaux antituberculeux, soit l'isoniaside (INH) et la rifampine.

La tuberculose s'attaque principalement à l'appareil respiratoire, mais elle peut tout aussi bien s'en prendre à d'autres organes. Elle se manifeste notamment par de la fièvre, des sueurs nocturnes, une perte de poids, une douleur thoracique et de la toux.

Outre les difficultés croissantes que pose le traitement de la maladie, le patient demeure infectieux plus longtemps, ce qui accroît le risque d'exposition de la population et des travailleurs de la santé.

La TB-MR se rencontre aussi chez les personnes infectées par le VIH ou le sida; la co-infection par le VIH/sida compromet davantage la santé et le système immunitaire de ces patients. En soi, l'infection à VIH n'accroît pas le risque de résistance aux médicaments, mais elle accélère l'évolution d'une infection à la tuberculose en une maladie évolutive.

La TB-MR peut entraîner le décès d'une personne atteinte de l'infection à VIH/du sida en quelques semaines.

II-4-4 Prévention

Actuellement, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) préconise le recours à la thérapie sous observation directe (TOD). L'OMS recommande que le patient prenne son médicament sous les yeux d'une personne ayant reçu une formation adéquate (pas nécessairement une formation médicale). En plus de la prescription d'antituberculeux appropriés, l'OMS croit que la stratégie TOD, qui permet de s'assurer que les patients prennent les médicaments prescrits pendant la période requise, réduira substantiellement l'incidence de la tuberculose multirésistante.

II-4-5 Contre-indication [48]

Les médicaments antituberculeux de façon générale sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère, et d'insuffisance rénale, dans, l'hyperuricémie incontrôlée, et en cas de Grossesse et d'allaitement.

❖ Rifampicine [48]

Ce médicament ne doit pas jamais être utilisé dans les cas suivants:

- Chez l'enfant en-dessous de 6 ans en raison du risque de fausse route.
- Hypersensibilité aux Rifamycines.

❖ Isoniazide [48]

- Hypersensibilité connue.
- Maladie hépatique évolutive.

❖ Ethambutol [48]

- Hypersensibilité connue à l'Ethambutol.
- Névrite optique.

❖ **Pyrazinamide [48]**

- Hypersensibilité connue

❖ **Streptomycine [24]**

- Allergie aux antibiotiques de la famille des aminoglycosides
- Myasthénie

L'innocuité de la Streptomycine pendant la grossesse n'a pas été établie.

II-4-6 Interactions des différentes molécules

❖ **Rifampicine [3]**

La plupart des interactions sont liées à l'effet inducteur enzymatique de la Rifampicine.

Cet effet inducteur s'observe dès la posologie de 600 mg/jour, il se développe en quelques jours, atteint son maximum en 3 semaines environ et se maintient 1 à 4 semaines après l'arrêt de la rifampicine.

❖ **L'isoniazide [43]**

Il tend à provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de Phénytoïne et de Carbamazépine en inhibant leur métabolisme hépatique. L'hydroxyde d'aluminium empêche l'absorption de l'Isoniazide(rimifon).

- Les inducteurs enzymatiques (Phénobarbital, alcool, surtout Rifampicine) favoriseraient la fabrication d'un dérivé hydroxylé hépatotoxique, à partir d'un métabolite de l'Isoniazide. La surveillance hépatique doit être accrue lors de ces associations, la posologie de l'I.N.H. doit être réduite et adaptée individuellement en cas d'hépatite.

❖ **Ethambutol (Myambutol 400 mg) [41]**

Il pourrait se produire une interaction entre l'Ethambutol et l'hydroxyde d'Aluminium.

❖ **Pyrazinamide [65]**

- Association nécessitant des précautions d'emploi car addition des effets hépatotoxiques,
- surveillance clinique et biologique.

❖ **Streptomycine [41]**

Ne pas administrer d'autres médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques en même temps que la streptomycine, notamment d'autres antibiotiques de la famille des Aminosides, de l'Amphotéricine B, des Céphalosporines, du cis platine, de la ciclosporine, de l'acide étacrynique, du furosémide et de la vancomycine. La streptomycine peut potentialiser l'effet des inhibiteurs neuromusculaires administrés lors d'une anesthésie.

II-5-Disponibilité des médicaments antituberculeux en Côte d'Ivoire

Le programme national de lutte contre la tuberculose ou PNLT est la structure chargée d'assurer la disponibilité des médicaments antituberculeux en Côte d'Ivoire. A cet effet, le PNLT soumet ces besoins à la Nouvelle Pharmacie de la

Santé Publique qui est chargée de la livraison des médicaments antituberculeux dans les centres de diagnostics et de traitement.

Ces différents centres ont la responsabilité de délivrer ces médicaments aux patients venus en consultation. Ainsi, à l'Hôpital militaire d'Abidjan qui compte en son sein un centre de diagnostic et de traitement des personnes atteintes de la tuberculose, délivre ces médicaments gratuitement pour une durée de traitement de 6 mois. Ces médicaments n'ont jamais fait l'objet de rupture jusqu'à ce jour.

II-5-1-Médicaments antituberculeux à l'officine

On retrouve à l'officine des antibiotiques utilisés en tant que antibactériens de seconde ligne dans le traitement de la tuberculose tels que **les Fluoroquinolones** (Ofloxacin, Levofloxacin ; Moxifloxacin, Ciprofloxacin

⇒ **les Aminosides (Streptomycine, Amikacine)**. Au centre de diagnostic et de traitement de l'Hôpital Militaire d'Abidjan c'est OFLOCET 200mg cp qui est prescrit en cas de rupture d'antituberculeux du PNLT. Retenons que ces ruptures sont très rares.

II-5-2- Donateurs

Le PNLT est le principal programme chargé d'assurer la disponibilité des médicaments antituberculeux en Côte d'Ivoire. Ainsi certains organismes internationaux et organisation non gouvernementales (OMS,. PEPFAR,.ARIEL GLASER) font des dons en médicaments antituberculeux au PNLT qui est chargé de la livraison dans les différents centres de diagnostic par le canal de la Nouvelle Pharmacie de la Santé Publique.

III-OBSERVANCE THERAPEUTIQUE AUX ANTITUBERCULEUX

III- 1-Définition

L'observance au traitement est le degré de concordance entre le comportement d'un individu (prise de médicament, suivi d'un régime, modification du mode de vie), et la prescription médicale » [20].

III-2- Différentes méthodes d'évaluation de l'observance

Depuis 1975, environ 9000 articles traitant d'études cliniques quantitatives sur l'observance médicamenteuse ont été répertoriés, dans lesquelles deux types de méthodes ont été utilisés.

Les méthodes dites « directes » qui reposent sur :

- des dosages plasmatiques et/ou urinaires des médicaments et/ou de leurs métabolites ;
- l'évaluation de l'efficacité des médicaments par des marqueurs cliniques et/ou biologiques ;
- l'observation de la prise des médicaments par un tiers.

Les méthodes dites « indirectes » représentées par :

- des méthodes dites de « self-report » comme la réalisation d'entretiens en face-à-face, par téléphone avec le patient ou la famille et l'utilisation d'auto-questionnaires;
- l'avis des soignants ;
- le décompte des comprimés;
- l'analyse des registres des renouvellements d'ordonnances à la pharmacie;
- l'utilisation de systèmes électroniques qui se présentent sous la forme de blister (Unit Dose Monitor), de flacon (type MEMS, Medication Event Monitoring System, intégrant une puce électronique dans le couvercle du flacon) ou de pilulier (Pill Box Monitor).

Depuis ces 10 dernières années, le monitoring électronique semble devenir le « gold standard » des essais cliniques. Les avantages et inconvénients de chacune de ces méthodes directes et indirectes sont synthétisés dans le ci-dessous.

Tableau VII : Avantages et inconvénients des méthodes directes et indirectes

METHODES DIRECTES	AVANTAGES	INCONVENIENTS
Dosages plasmatiques des médicaments et/ou de métabolites	- Méthode objective	- Pas possible pour tous les médicaments - Nécessité de standardisation des méthodes - Possibilité de variations intra et interindividuelles du métabolisme des médicaments → difficultés d'interprétation des résultats - Délai nécessaire (réalisation du prélèvement et délai de résultat) - Coût important - Reflet en général d'une observance à court terme - Effet « inducteur de prise » comme prise la veille par exemple si le patient connaît le but du dosage
Dosages urinaires des médicaments et/ou de métabolites	- Méthode objective	- Pas possible pour tous les médicaments - Nécessité de disponibilité d'informations concernant la pharmacocinétique (absorption, excrétion) - Temps de collecte important (recueil des urines sur 24h par exemple) - Coût important
Marqueurs cliniques et/ou biologiques	- Mesure précise si efficacité corrélée avec l'observance - Mesure objective et techniques de mesures utilisées validées	- A croiser avec d'autres mesures d'observance comme par exemple les données des registres des pharmacies
Observation directe de la prise des médicaments par un tiers	- Méthode sensible, spécifique	- Disponibilité demandée - Non réalisable 24 heures sur 24

METHODES INDIRECTES	AVANTAGES	INCONVENIENTS
Décompte des comprimés	<ul style="list-style-type: none"> - Reflet uniquement d'une consommation globale 	<ul style="list-style-type: none"> - Le patient ne doit pas oublier de ramener ses boîtes de comprimés - Sous réserve de non falsification par le patient - Ne garantit pas que les comprimés manquants ont été pris - Ne reflète pas les variations de prises journalières
Registres manuel ou électronique des renouvellements d'ordonnances à la pharmacie	<ul style="list-style-type: none"> - Permet de calculer un ratio (Medication Possession Ratio, MPR) simple, précis = nombre de jours de traitement délivrés par le pharmacien pendant une période donnée (le plus souvent un an) divisé par le nombre total de jours dans cette période (365 jours) - Non-observance = Pourcentage de jours où le patient a manqué de médicaments > 20% 	<ul style="list-style-type: none"> - Ne garantit pas que les comprimés achetés ont été consommés - Ne reflète pas les variations de prises journalière
Systèmes électroniques (blister, flacon, pilulier type MEMS)	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation du nombre et des horaires de prises - Reflet des variations de prises journalières - Effet « impliquant » 	<ul style="list-style-type: none"> - Mesure l'ouverture du dispositif mais ne garantit pas que les comprimés manquants ont été réellement consommés - Risque d'augmenter le sentiment de contrôle, de surveillance chez les patients (possibilité d'augmentation de l'anxiété, des plaintes somatiques) - Coût élevé
Entretien avec la famille [15]	<ul style="list-style-type: none"> - Assez fiable si le membre de la famille est impliqué dans le traitement du patient 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de sur ou sous-estimation si le but de l'entretien n'a pas été explicité à la famille
Auto-questionnaires (Morisky [30], SOLT et SOMT adaptés de Morisky dans le VIH [12 ;13] Girerd [14], carnets dédiés au relevé des prises de médicaments)	<ul style="list-style-type: none"> - Aussi fiables que le décompte des comprimés si relation de soins entre le patient et le soignant définie - Faible coût - Facilité de mise en place - Différentes dimensions de l'observance Explorées 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de questionnaire validé pour tous types de maladie chronique - Impact des facteurs lié à la mémoire du patient (oublis), à un sentiment de désirabilité sociale (désir de donner la bonne réponse), d'où risque de surestimation (omissions, mensonges) si pas de relation de confiance entre le patient et le soignant - Importance de la formulation des questions
Avis des soignants	<ul style="list-style-type: none"> - Dépend de la qualité de la relation patient soignant 	<ul style="list-style-type: none"> - Peu précis, peu reproductible : sur ou sous-estimation en fonction des soignants

La complexité du phénomène d'observance médicamenteuse n'a pas permis, à ce jour, le développement d'un gold standard permettant une mesure sensible, spécifique, facile à utiliser et peu coûteuse. Que ce soit les méthodes directes ou indirectes, aucune de ces méthodes ne répond à l'ensemble des critères d'une méthode de mesure fiable et reproductible, ce qui met en évidence les difficultés d'interprétation et d'exploitation des résultats obtenus dans le cadre des études cliniques [51 ;52]. La méthode la plus sensible et spécifique serait l'observation directe par un tiers [55]. Cependant, cette méthode reste difficilement réalisable en pratique, du fait de l'impossibilité d'associer un « observateur » à chaque patient, 24 heures sur 24.

De plus, l'existence de différentes formes de défaut d'observance médicamenteuse complexifie son évaluation (prise d'une partie des médicaments chaque jour, oubli d'un ou plusieurs médicaments durant des périodes variables, arrêt définitif d'une ou plusieurs prises de médicaments ou à l'inverse surconsommation ...) [58 ;59 ;61].

Même si les patients pensent souvent perdre la confiance des soignants s'ils évoquent leurs modifications et/ou oublis de prises de médicaments, l'évaluation par auto-questionnaire et/ou entretien en face-à-face reste actuellement la méthode la plus pertinente : « autant leur demander directement ce qu'ils font »[62 ;63].

Il n'existe pas une méthode de référence de mesure de l'observance, mais plusieurs types de méthodes ayant chacune leurs avantages et leurs inconvénients [53].

L'évaluation par le clinicien est la méthode la plus simple. L'entretien clinique permet une évaluation plus précise de l'observance [9] .

III-3-Cas particulier du traitement antituberculeux : Traitement Directement Observé (TDO)

La Côte d'Ivoire a adopté le principe de la stratégie TDO proposée par l'OMS et l'UICMR (Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires) pour lutter contre la tuberculose.

III-3-1 Définition

C'est une stratégie globale qui assure la guérison de la plupart des personnes atteintes de tuberculose qui se présentent dans les services de soins de santé primaires. Le traitement directement observé permet de s'assurer que le malade prend effectivement ses médicaments antituberculeux de façon quotidienne. Cette surveillance du traitement doit se faire par une personne désignée par le malade, formée, supervisée ou encadrée et prête à assumer cette tâche. En effet, le traitement directement observé, améliore les chances de guérison, réduit la mortalité des malades, minimise les risques de résistance et raccourcit la période de contagiosité des malades [6;25]

III-3-2 Aspects du DOTS

III-3-2-1 Aspects techniques

- Dépistage des cas et diagnostic
- Chimiothérapie standardisée de courte durée
- Observation directe pendant la première phase du traitement (DOT)
- Enregistrement et notification des progrès et de la guérison

Environ un tiers des patients ne prennent pas leurs médicaments régulièrement comme il leur a été prescrit, et peut-être un tiers de ceux qui prennent leurs médicaments commettent des erreurs lors de l'auto-administration [54].

III-3-2-2 Aspects logistiques

- Approvisionnement fiable en médicaments et produits de diagnostic
- Laboratoires pour l'examen microscopique
- Supervision et formation des personnels de santé

III-3-2-3 Aspects opérationnels

Cinq (5) éléments de base sont à noter:

- Engagement des pouvoirs publics en vue d'assurer des activités durables et complètes de lutte contre la tuberculose
 - Dépistage des cas par examen microscopique des frottis d'expectorations réalisés chez des patients symptomatiques qui se présentent spontanément dans les services de santé
 - Chimiothérapie standardisée de brève durée au moyen de schémas thérapeutiques de 6-8 mois pour au minimum tous les cas à frottis positif confirmés. La prise en charge correcte comprend un traitement sous observation directe pendant la phase intensive chez tous les nouveaux cas à frottis positif, une phase de continuation avec des schémas thérapeutiques comportant de la rifampicine, et un schéma thérapeutique complet pour le retraitement.
 - Approvisionnement régulier et ininterrompu en tous les antituberculeux essentiels.
 - Système standardisé d'enregistrement et de notification permettant d'évaluer les résultats du dépistage et du traitement pour chaque patient ainsi que les performances globales du programme de lutte contre la tuberculose.
- Souplesse d'exécution

III-3-2-4 Aspects politiques

- Engagement des pouvoirs publics
- Formulation des politiques
- Mobilisation des ressources

III-4-Conduite à tenir en cas d'abandon

L'abandon se définit comme étant un arrêt du traitement pendant une durée continue de 2 mois ou plus.

La décision de reprendre le traitement peut se produire dans plusieurs situations.

- Si les bacilloscopies sont positives : on met le malade sous régime de retraitement.
- Si les bacilloscopies sont négatives :
 - soit le malade revient avant la fin théorique de son traitement et on reprend le traitement là où il s'était arrêté.
 - soit le malade revient après la fin théorique de son traitement et celui-ci n'est pas repris.

Deuxième partie :

**ETUDE
EXPERIMENTALE**

I-CADRE D'ETUDE

I-1. Type d'étude et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale, prospective de patients tuberculeux, venus en consultation dans le centre de diagnostic et de traitement de la tuberculose à l'Hôpital Militaire d'Abidjan du 1^{er} mars 2012 au 31 août 2012, soit sur une période de 6 mois.

I-2. Lieu de l'étude

Notre lieu d'étude est le centre de diagnostic et de traitement : unité de soins intégrée dans le service de médecine interne de l'hôpital militaire d'Abidjan (HMA). Il est situé au centre de trois grands quartiers d'Abidjan, capitale économique de la Côte d'Ivoire, dont deux quartiers populaires (Adjamé, Abobo) et un quartier résidentiel (Cocody).

Description du centre de diagnostic et de traitement

Le local du CDT est composé du bureau du major, d'une salle d'accueil pouvant contenir deux à trois malades et d'un laboratoire.

Le matériel utilisé comprend une toise (mesure de la taille), bouteille de gaz butane b12, une étagère pour les archives (les fiches de consentement éclairé des malades) et une paillasse de dépistage.

Il est géré par deux infirmiers, un technicien de surface et quatre agents de santé communautaire issus de l'ONG Association Santé et Développement (ASD).

Enfin, s'y déroulent des activités de consultation, de dépistage (VIH, tuberculose) de sensibilisation (visite des malades à domicile), le traitement et le soutien nutritionnel.

II-MATERIEL

II-1. Population d'étude

- **Critères d'inclusion**

Les patients sélectionnés dans le cadre de la présente étude étaient : des tuberculeux de tout âge, tous sexes et tout type de tuberculose confondus mis sous traitement antituberculeux à l'HMA et ayant donné un consentement éclairé pour participer à l'étude.

- **Critères de non inclusion**

Ont été exclus de l'étude tout patient n'ayant pas donné son consentement à participer à l'enquête.

III-METHODES

III-1. Taille de l'échantillon

La taille minimale de l'échantillon a été calculée selon la formule suivante :

$$N = \frac{\sum^2 pqC}{\alpha^2}$$

Avec,

N=taille minimale de l'échantillon

α =seuil=5%

\sum =écart réduit au risque α consenti=1,96 pour α =5%

P=prévalence de la tuberculose en Côte d'Ivoire=5,7%

q=1-p = 0,943

C=coefficient correcteur de l'effet de grappe fixé à 3%

Soit N=193 patients tuberculeux à interroger.

III-2. Collecte des données

La collecte des données a été effectuée à l'aide d'un questionnaire préalablement testé et validé. Ce questionnaire comportait plusieurs rubriques avec aussi bien des questions ouvertes que fermées (**Annexe I**).

Le recueil des informations (socio-démographiques, les protocoles de traitement, les déterminants de l'observance thérapeutique et les causes de la mauvaise observance) s'est fait en deux temps :

- D'abord les informations étaient directement recueillies auprès des malades après un consentement éclairé ou par l'intermédiaire de personne accompagnatrice lorsque la communication s'avérait difficile avec les malades.
- Ensuite ces informations étaient complétées par l'analyse des dossiers des malades.

III-3-Test d'évaluation de l'observance

Dans ce contexte, l'utilisation d'entretiens standardisés, comme le questionnaire du Comité français de lutte contre l'hypertension, utilisable pour tout type de traitement [9] permettrait une mesure plus valide de l'observance thérapeutique de la tuberculose. Six questions sont posées au patient et il y répond en dehors de la consultation.

Le niveau d'observance médicamenteuse a été jugé par le test d'évaluation de l'observance (TEO) [30], composé de six questions, avec un score de 0 à 6. Les paramètres utilisés dans ce test étaient : l'oubli de la prise médicamenteuse le jour du questionnaire, le manque de médicaments, le retard de la prise, les troubles de mémorisation, le doute sur l'efficacité du traitement et la perception de la quantité de médicaments à prendre quotidiennement. Plus le score augmente, plus l'observance du patient diminue (**Tableau VIII**).

Tableau VIII : Test d'évaluation de l'observance

Test d'évaluation de l'observance	Oui	Non
1. Ce matin avez-vous oublié de prendre votre médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total des OUI :		
<p>Réalisation du test</p> <p>Interprétation du test</p> <p>Total des OUI = 0 Bonne observance</p> <p>Total des OUI = 1 ou 2 Minime problème d'observance</p> <p>Total des OUI \geq 3 Mauvaise observance</p>		

-
-

- La qualité de l'observance sera classée en observance optimale, moyenne et mauvaise. Les différentes causes d'inobservance et les facteurs associés seront recensés.
- Ce test d'évaluation de l'observance (TEO) est l'œuvre de **GIRERD** et al [18], inspiré des travaux de **MORISKY** [19], qui ont mis au point un questionnaire standardisé simple qui est un véritable test d'évaluation de l'observance. Rappelons que notre fiche d'enquête a été élargie à 28 questions pour pouvoir prendre en compte certains facteurs de l'observance non évoqués par les travaux de **GIRERD**.
- Cette construction d'indicateurs de mesure d'observance permet seulement d'objectiver une variabilité dans les comportements des patients sur laquelle de nombreuses recherches empiriques se sont appuyées pour rechercher des facteurs explicatifs d'une « bonne » ou « mauvaise » observance, afin d'expliquer, de prédire et de suivre les comportements des malades. De très nombreux facteurs, plus de 200, ont été identifiés comme facteurs de mauvaise observance [53]. Ils sont d'ordre médical, sociodémographique, économique mais aussi culturel et comportemental. Nous nous sommes intéressés à quelques uns d'entre eux facilement accessibles au cours d'une consultation.
- Rappelons que le questionnaire a été administré au patient après sa sortie de la consultation, après une présentation des objectifs de l'étude et l'obtention de son consentement.

III-4. Analyse des données

Les données recueillies ont été saisies sur support informatique à partir du logiciel Epi Data 3.1 et traitées à l'aide d'un autre logiciel (SPSS version 16.0). Les statistiques descriptives ont été utilisées pour résumer les données.

Les variables continues ont été exprimées en moyenne \pm l'écart-type et les variables discontinues ou discrètes en pourcentage. Pour déterminer les facteurs pouvant influencer l'observance, pour chaque méthode, la comparaison entre les trois groupes "bonne observance", "minimes problèmes d'observance" et "mauvaise observance" a été évaluée par un test de Chi carré pour les variables qualitatives et par une analyse des variances (ANOVA) pour les variables quantitatives, avec un seuil de signification statistique de 5 %.

RESULTATS

I- DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

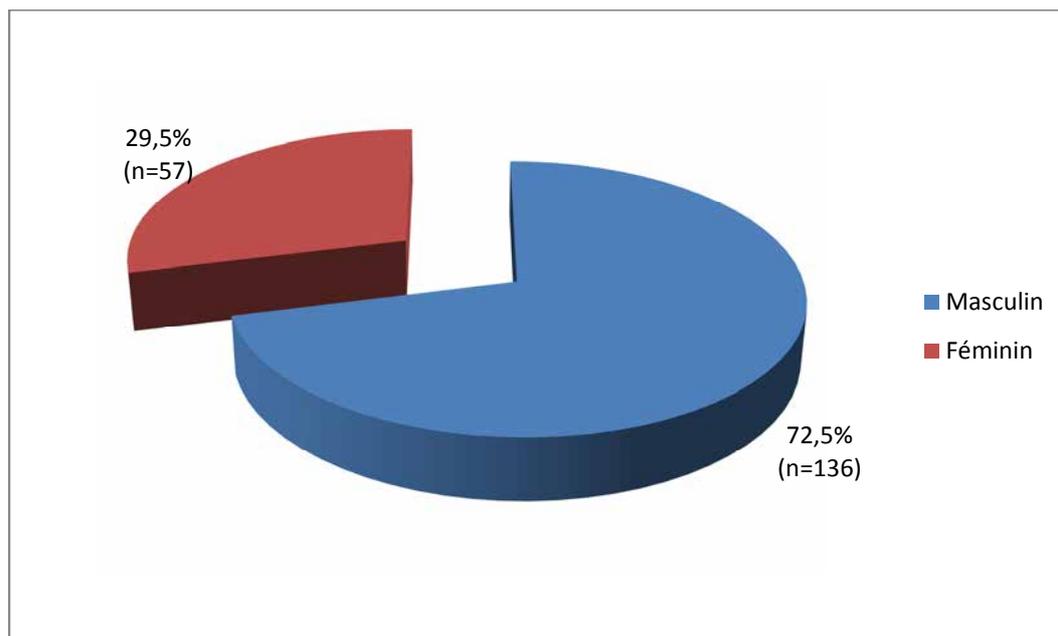


Figure 6 : répartition des sujets selon le sexe

Notre population d'étude est dominée par le sexe masculin 136 contre 57 de sexe féminin, soit un sex-ratio de 2,38.

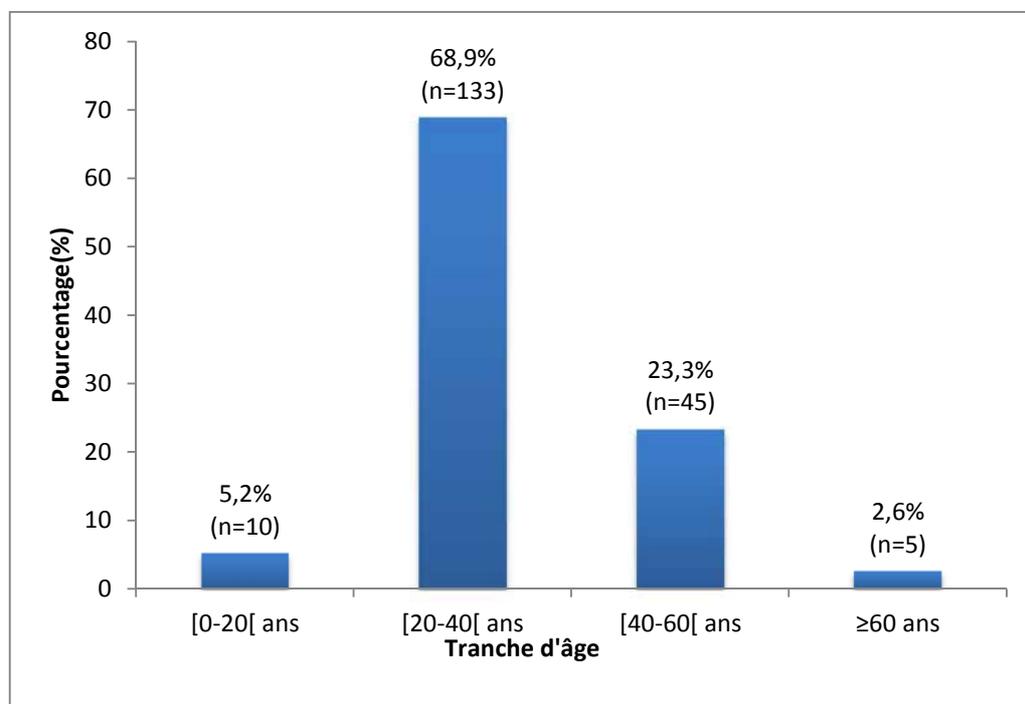


Figure 7 : répartition des sujets selon les tranches d'âge

L'âge moyen de nos patients était de 33,11 ans avec un écart type de 11,92 ; (extrêmes de 9 ans à 71 ans.). Les patients de 20-40 ans prédominent avec 68,9% des cas.

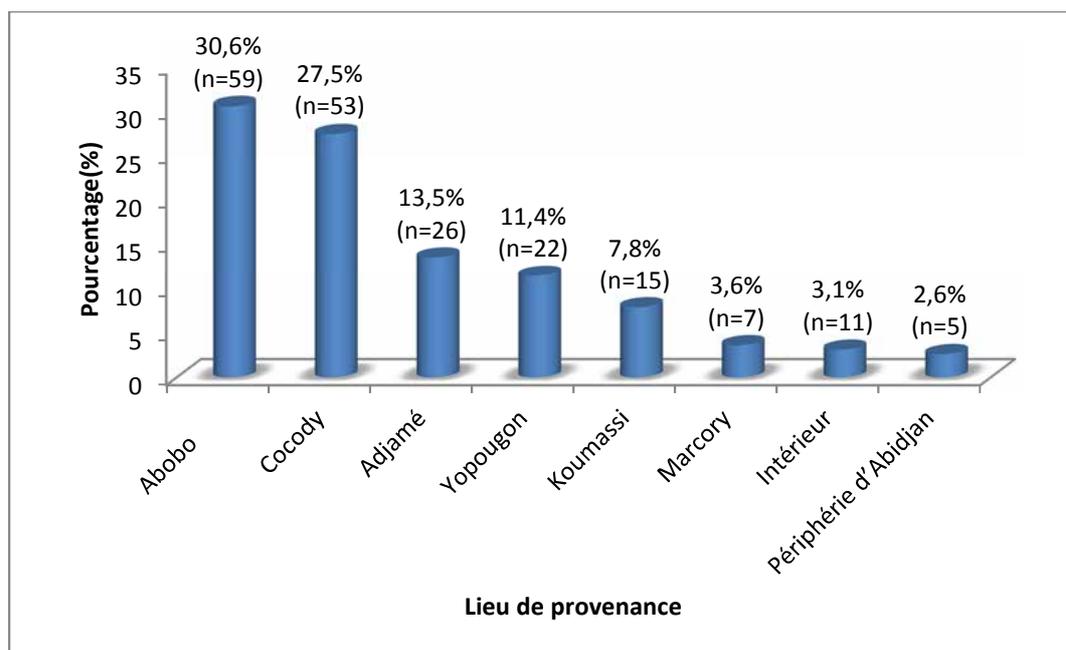


Figure 8 : répartition des sujets selon le lieu de provenance

La plupart de nos patients provenaient plus des communes d'Abobo et de Cocody respectivement 30,6% et 27,5% des cas.

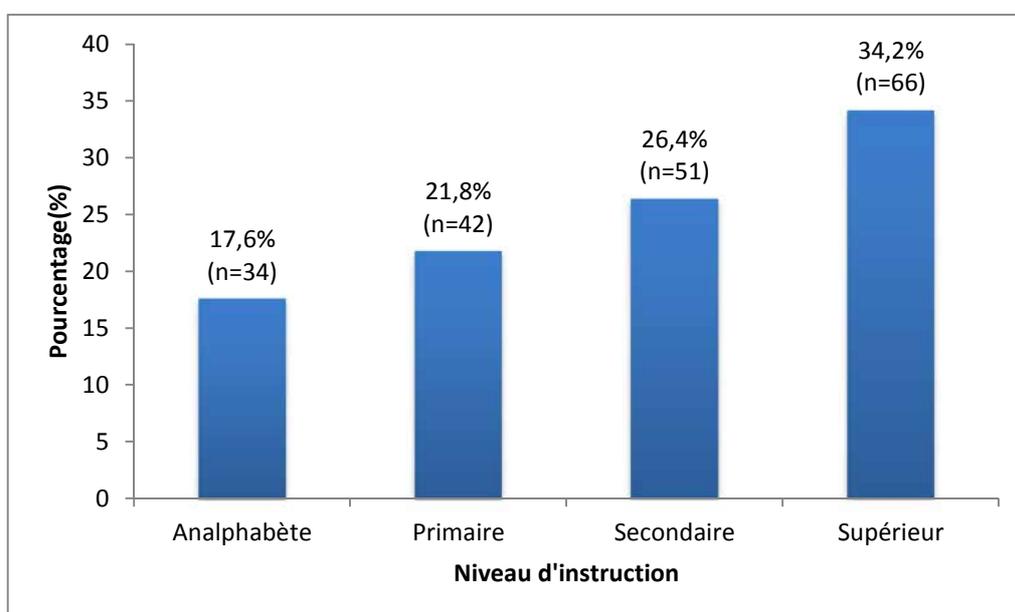


Figure 9 : répartition des sujets selon le niveau d'instruction

Les patients de niveau d'étude supérieur étaient les plus nombreux (34,2%).

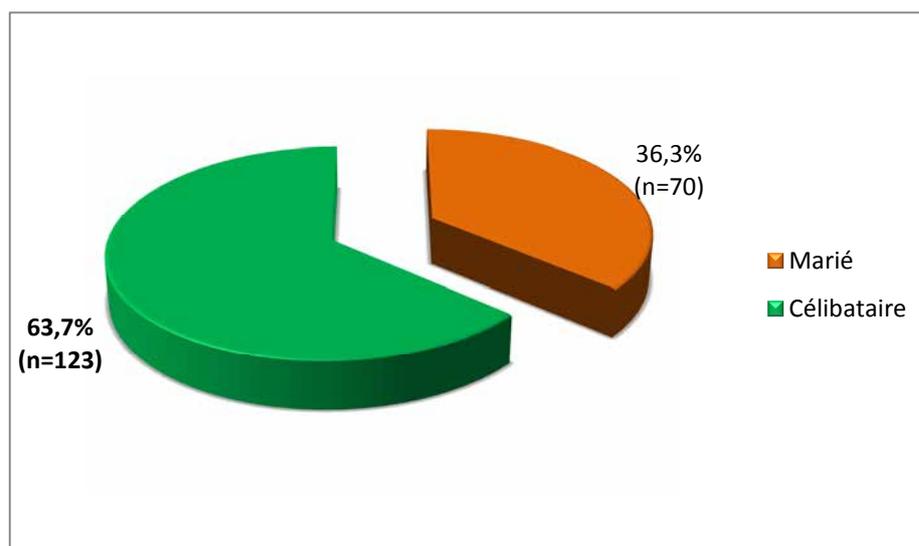


Figure 10 : répartition des sujets selon la situation matrimoniale

La majorité d'entre eux étaient des célibataires soit 63,7% des cas.

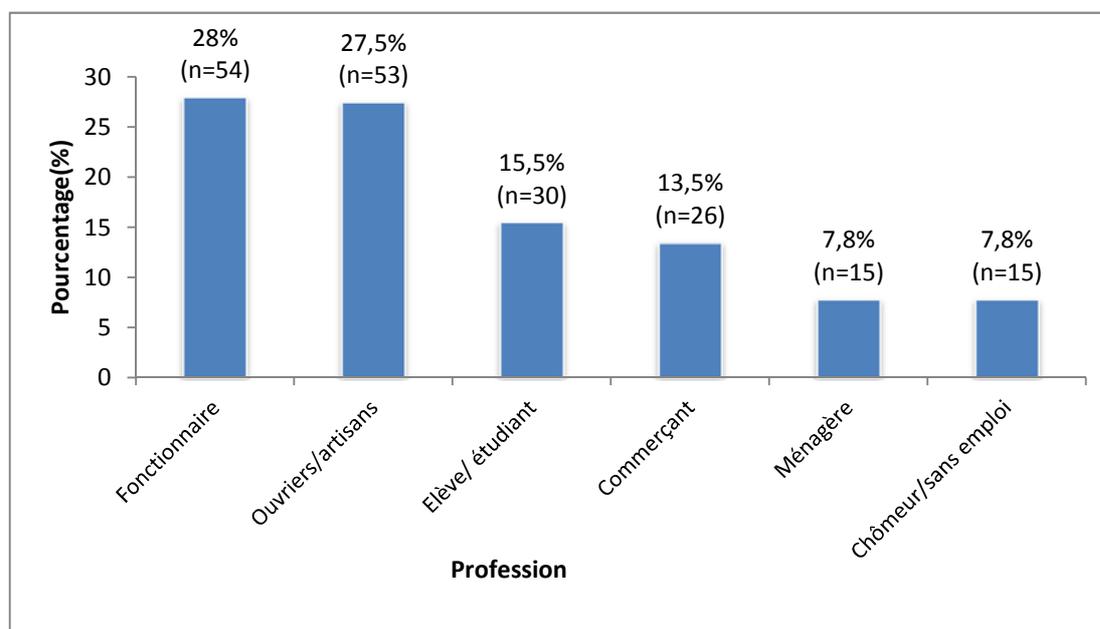


Figure 11 : répartition des sujets selon la profession

Les fonctionnaires et les ouvriers/artisans représentaient plus de la moitié des patients

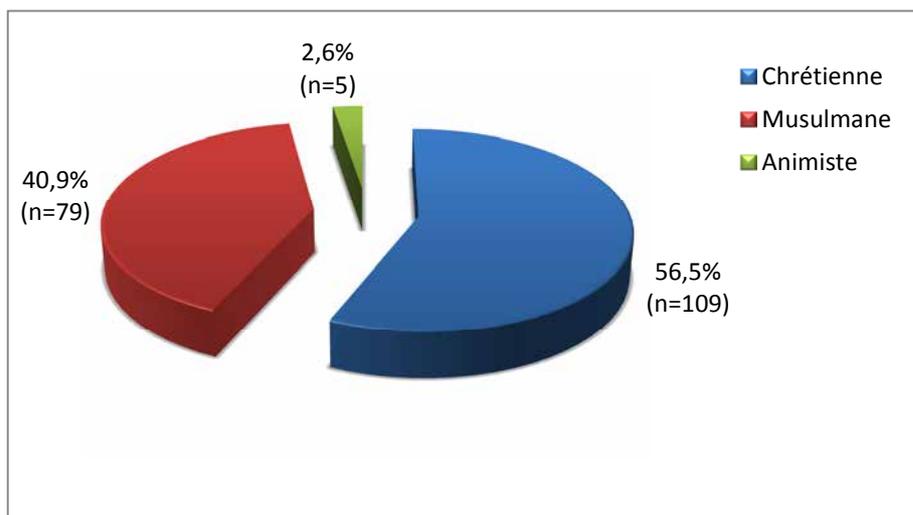


Figure 12 : répartition des sujets selon la religion

La plupart de nos patients étaient de religion chrétienne soit 56,5% des cas

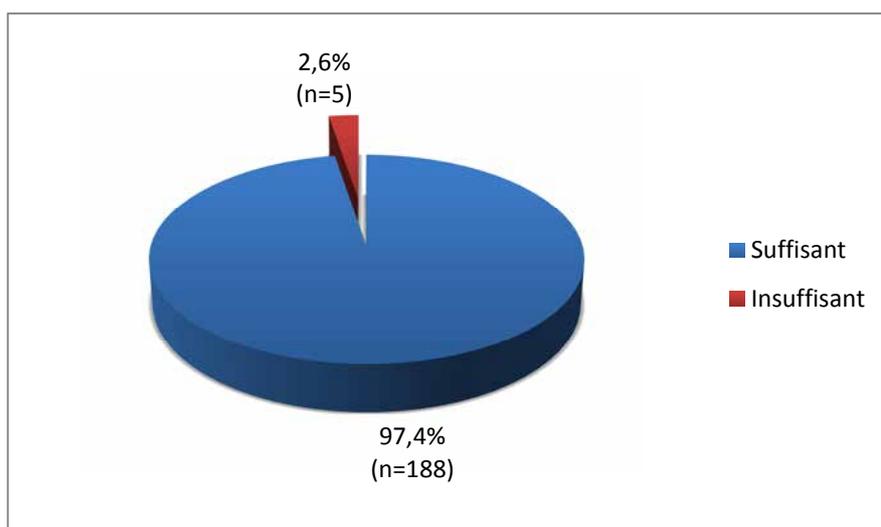


Figure 13: répartition des sujets selon le soutien de l'entourage

La majorité de nos patients affirment avoir suffisamment un soutien de l'entourage soit 97,4% des cas.

II-PROTOCOLE THERAPEUTIQUE

II-1. Facteurs liés aux patients et à leur entourage

Tableau IX : Facteurs liés aux patients et à leur entourage

Paramètre		Effectif (n=193)	Pourcentage(%)
Estime/image de soi	Bonne	178	92,2
	Mauvaise	15	7,8
Soutien de l'entourage	Insuffisant	47	24,4
	Suffisant	146	75,6
Inquiétude vis-à-vis de l'avenir	Oui	58	30,1
	Non	135	69,9
Besoin d'accompagnement éducatif	Oui	155	80,3
	Non	38	19,7
Membre d'une association des tuberculeux	Oui	26	13,5
	Non	167	86,5

La majorité des patients de notre étude estime avoir un soutien suffisant, une bonne image de soi et un bon suivi éducatif respectivement dans 92,2% ; 75,6% et 80,3% des cas.

II-2. Facteurs liés au système de soins

Tableau X : Facteurs liés au système de soins

Paramètre		Effectif (n=193)	Pourcentage(%)
Explications des objectifs du traitement par le médecin	Oui	134	69,4
	Non	59	30,6
Relation médecin-malade	Unilatérale	38	19,7
	Bilatérale	155	80,3
Recommandations du médecin	Trop lourdes	21	11
	Lourds	33	17,1
	Simple	138	71,9
Médecines complémentaires et alternatives	Oui	102	52,8
	Non	91	47,2

L'ensemble des paramètres liés au système de soins restent satisfaisant à plus de 50% pour les patients.

Tableau XI : Difficultés rencontrées au centre de diagnostic et de traitement

Difficultés rencontrées	Effectifs (n=193)	Pourcentage(%)
Accès difficile	39	20,2
Attente trop longue	38	19,7
Rendez-vous espacés	16	8,3
Bilan coûteux	13	6,7
Circuit de prise en charge trop long	32	16,6
Mauvais accueil	12	6,2
Autres	2	1,0
Aucunes	41	21,3
Total général	193	100

Les difficultés majeures des patients à l'HMA étaient l'accès difficile et la trop longue attente respectivement à 20,2% et 19,7% des cas.

II-3-Facteurs liés à la maladie

Tableau XII : Facteurs liés à la maladie

Paramètres		Effectif (n=193)	Pourcentage(%)
Présence de complications liées à la tuberculose	Oui	45	23,3
	Non	148	76,7
Type de complications (n = 45)	Péricarde	1	2,2
	Néphropathie	8	17,8
	Foie	11	24,4
	Méninge	1	2,2
	Pulmonaire	24	53,4
Ancienneté de la tuberculose	<5 ans	103	53,4
	5-10 ans	57	29,5
	>10 ans	33	17,1
Co-morbidité	Oui	137	70,9
	Non	56	29,1

Dans la majorité des cas les facteurs liés à la maladies demeurent les complications (23,3%), l'ancienneté de la maladie (<5 ans) et la co-morbidité (70,9%).

II-4- Qualité de l'observance thérapeutique

Tableau XIII : Appréciation de la mesure de l'observance

	Effectifs	Pourcentage (%)
Bonne observance (score = 0)	67	34,7
Minime problème d'observance (score = [1;2])	85	44,0
Mauvaise observance (score ≥ 3)	41	21,3
Total	193	100

L'observance thérapeutique a été bonne dans 34,71% des cas.

II-5-Facteurs liés aux différentes lignes thérapeutiques

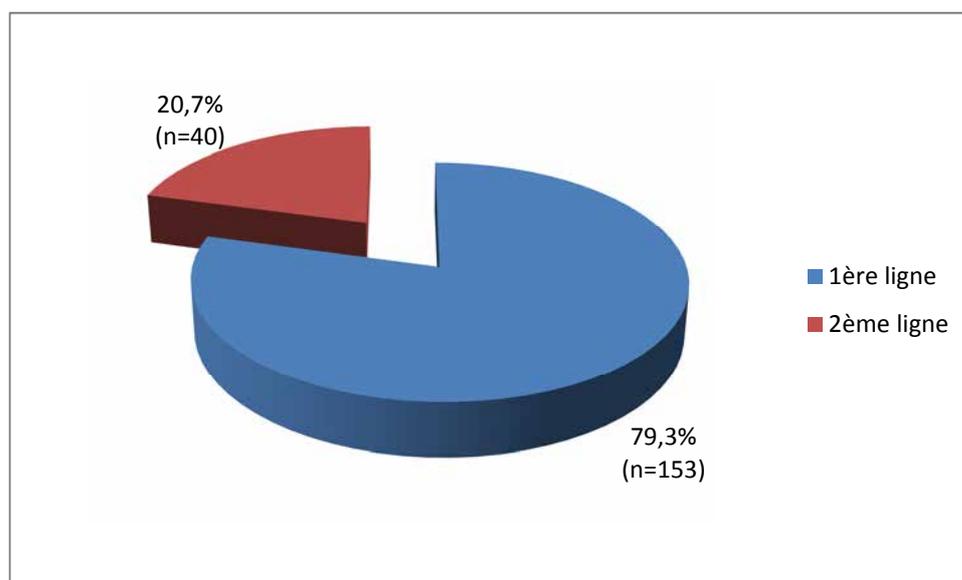


Figure 14 : Répartition selon la ligne thérapeutique

Le traitement de première ligne a prédominé soit 79,3%.

Tableau XIV : répartition selon le type de traitement

		Effectif	Pourcentage(%)
1^{ère} ligne	2 RHZE	112	58,0
	4 RH	41	21,2
2^{ème} ligne	RHZES	31	16,1
	S	9	4,7
Total		193	100

Les associations RHZE ont été les plus utilisés dans les deux lignes de traitement respectivement 58% et 16,1%.

Tableau XV: répartition selon Motifs de changement de ligne thérapeutique

Causes de changement de ligne thérapeutique	Effectif	Pourcentage(%)
Echec immunologique	18	45
Echec clinique	12	30
Effets indésirables	7	17,5
Autre	3	7,5
Total	40	100

Les causes majeures de changement de ligne thérapeutique restent l'échec immunologique et l'échec clinique respectivement 45% et 30%.

Tableau XVI : Répartition selon le délai de passage au traitement de deuxième ligne

Délai de passage au traitement de deuxième ligne(en mois)	Effectif	Pourcentage (%)
<12	9	22,5
12-36	15	37.5
36-60	8	20
>60	8	20
Total	40	100

Le délai moyen de passage au traitement de deuxième ligne était de 2 ans et demi.

Tableau XVII: Autres paramètres liés au suivi thérapeutique

PARAMETRE		Effectif (n= 193)	Pourcentage (%)
Refus de prendre les médicaments pour cause d'effet	- Oui	13	6,7
	- Non	180	93,3
Arrêt de la prise des médicaments à cause de leur quantité	- Oui	126	65,3
	- Non	67	34,7
Arrêt de la prise des médicaments à cause de leur forme galénique	- Oui	80	41,5
	- Non	113	58,5
Raisons de l'interruption du traitement	- Effets secondaires	6	3,1
	- Mode d'approvisionnement	150	77,7
	- Autres (Durée du traitement, Croyance à l'efficacité....)	37	19,2
Conséquences de cette interruption	- Complication	93	48,3
	- Récidives symptomatiques	100	51,8
Adjonction au traitement antituberculeux d'un traitement traditionnel	- Oui	30	15,5
	- Non	163	84,5

L'arrêt du traitement, le mode d'approvisionnement et les récidives symptomatiques sont les principaux paramètres liés au traitement, respectivement 65,3% ; 77,7% et 51,8%.

II-6- Causes de l'inobservance

Tableau XVIII: Répartition selon les causes de l'inobservance

Paramètres	Effectif	Pourcentage(%)
Oubli	41	32,5
Effets indésirable du médicament	18	14,3
Horaire de prise des médicaments	15	11,9
Inaccessibilité financière	35	27,8
Inaccessibilité géographique	7	5,6
Multiprise	7	5,6
Autres	4	3,2
Total général	126	100

L'oubli (32,5%) et l'inaccessibilité financière (27,8%) sont les principales causes de l'inobservance observée chez nos patients.

III- RELATION ENTRE LES DIFFERENTS DETERMINANTS DE L'OBSERVANCE ET LA QUALITE DE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE

III-1. Relation entre les caractéristiques sociodémographiques et la qualité de l'observance thérapeutique

Tableau XIX : Relation entre les caractéristiques sociodémographiques et la Qualité de l'observance thérapeutique

Caractéristiques sociodémographiques		Observance Thérapeutique			Significativité du test
		Bonne	Minime	Mauvaise	
Sexe	Féminin	12 (21,1%)	40 (70,2%)	5 (8,8%)	P = 0,0187 S
	Masculin	39 (28,7%)	67 (49,3%)	30 (22,1%)	
Niveau d'instruction	Analphabète	15 (45,5%)	18 (54,5%)	0 (0,0%)	P = 0,000 S
	Primaire	12 (30%)	28 (70%)	0 (0,0%)	
	Secondaire	6 (11,8%)	33 (64,7%)	12 (23,5%)	
	Supérieur	18 (26,1%)	28 (40,6%)	23 (33,3%)	
Situation matrimoniale	Marié	22 (31,9%)	35 (50,7%)	12 (17,4%)	P = 0,4328 NS
	Célibataire	29 (23,4%)	72 (58,1%)	23 (18,5%)	
Profession	Commerçants et Profession libre	23 (30,3%)	41 (53,9%)	12 (15,8%)	P = 0,0008 S
	Elèves/Étudiants	0 (0,0%)	23 (79,3%)	6 (20,7%)	
	Sans Profession	16 (51,6%)	10 (32,3%)	5 (16,1%)	
	Fonctionnaire	12 (21,1%)	33 (57,9%)	12 (21,1%)	
Lieu de Résidence	Abobo	29 (50,9%)	28 (49,1%)	0 (0%)	P = 0,000 S
	Adjamé	11 (39,3%)	17 (60,7%)	0 (0%)	
	Cocody	5 (10%)	22 (44%)	23 (46%)	
	Koumassi	0 (0%)	11 (64,7%)	6 (35,3%)	
	Marcory	0 (0%)	6 (100%)	0 (0%)	
	Hors Abidjan	6 (50%)	0 (0%)	6 (50%)	
Age	[0 -20 [0 (0%)	11 (100%)	0 (0%)	P = 0,0035 S
	[20 -40[35 (26,7%)	73 (55,7%)	23 (17,6%)	
	[40 -60[16 (35,6%)	17 (37,8%)	12 (26,7%)	
	≥ 60	0 (0%)	6 (100%)	0 (0%)	
Religion	Animiste	0 (0%)	6 (100%)	0 (0%)	P =0,005 S
	Chrétien	28 (25%)	61 (54,5%)	23 (20,5%)	
	Musulman	23 (30,7 %)	40 (53,3 %)	12 (16 %)	

La situation matrimoniale n'est pas un caractère lié l'observance ($p > 0,05$).

III-2-Relation entre caractéristique lié au patient et/ou à son entourage et la qualité de l'observance thérapeutique

Tableau XX : Caractéristique lié au patient et/ou à son entourage et la qualité de l'observance thérapeutique

Paramètre		Observance Thérapeutique			Significativité du test
		Bonne	Minime	Mauvaise	
Estime/image de soi	Bonne	77 (39,89%)	40 (20,72%)	60 (31,08%)	p=0,33 (NS)
	Mauvaise	10 (5,18%)	2 (1,04%)	4 (2,07%)	
Soutien de l'entourage	Suffisant	70 (36,26%)	27 (13,99%)	50 (25,9%)	p=0,15 NS)
	Insuffisant	16 (8,29%)	14 (7,25%)	16 (8,29%)	
Inquiétude vis-à-vis de l'avenir	Oui	21 (10,88%)	17 (8,81%)	20 (10,36%)	p=0,14 (NS)
	Non	65 (33,67%)	24 (12,43%)	44 (22,79%)	
Besoin d'accompagnement éducatif	Oui	74 (38,33%)	30 (15,54%)	50 (25,90%)	p=0,22 (NS)
	Non	13 (6,73%)	11 (5,70%)	15 (7,77%)	
Membre d'une association des tuberculeux	Oui	15 (7,77%)	6 (3,11%)	6 (3,11%)	p=0,38 (NS)
	Non	72 (37,30%)	36 (18,65%)	58 (30,04%)	

Il n'existe pas de lien entre les caractéristiques liés au patient et/ou à son entourage et la qualité de l'observance thérapeutique.

II-3-Relation entre les caractéristiques liés au système de soins et la qualité de l'observance

Tableau XXI : Caractéristiques liés au système de soins et la qualité de l'observance

Paramètre		Observance Thérapeutique			Significativité du test
		Bonne	Minime	Mauvaise	
Explications des objectifs du traitement par le médecin	Oui	76 (39,37%)	26 (13,47%)	32 (16,58%)	p=0,000018 (S)
	Non	11 (5,70%)	15 (7,77%)	33 (17,10%)	
Relation médecin-malade	Unilatérale	10 (5,18%)	8 (4,14%)	19 (9,84%)	p=0,022 (S)
	Bilatérale	77 (39,89%)	33 (17,10%)	46 (23,83%)	
Recommandations du médecin	Trop lourdes	5 (2,60%)	6 (3,11%)	10 (5,18%)	p=0,43 (NS)
	Lourdes	7 (3,63%)	10 (5,18%)	17 (8,81%)	
Médecines complémentaires et alternatives	Oui	29 (15,02%)	26 (13,47%)	48 (24,86%)	p=0,000026 (S)
	Non	58 (30,04%)	16 (8,29%)	17 (8,81%)	

Parmi les systèmes de soins enregistrés c'est-à-dire l'explication des objectifs du traitement , la relation médecin-malade, les recommandations du médecin et les médecines complémentaires et alternatives, seules les recommandations du médecin restent non significatives vis-à-vis de la qualité de l'observance ($p > 0,05$).

II-4-Relation entre caractéristiques liées à la maladie et à la qualité de l'observance

Tableau XXII : caractéristiques liées à la maladie et à la qualité de l'observance

Paramètres		Observance Thérapeutique			Significativité du test
		Bonne	Minime	Mauvaise	
Présence de complication liée à la tuberculose	Oui	20 (10,36%)	10 (5,18%)	15 (7,77%)	p=0,98 (NS)
	Non	67 (34,71%)	31 (16,10%)	50 (25,90%)	
Ancienneté de la tuberculose	<5 ans	53 (27,45%)	27 (13,99%)	23 (11,91%)	p=0,006 (S)
	5-10 ans	21 (10,88%)	9 (4,66%)	26 (13,47%)	
	>10 ans	13 (6,73%)	5 (2,59%)	16 (8,29%)	
Co-morbidité	Oui	26 (13,47%)	10 (5,18%)	20 (10,36%)	p=0,13 (NS)
	Non	36 (18,65%)	32 (16,58%)	45 (23,31%)	

L'ancienneté de la tuberculose était un paramètre lié à l'observance ($p < 0,05$).

II-5-Relation entre les déterminants liés au traitement et la qualité de l'observance thérapeutique

Tableau XXIII : Relation entre les déterminants liés au traitement et la qualité de l'observance thérapeutique

Déterminants liés au traitement		Observance Thérapeutique			Significativité du test
		Bonne	Minime	Mauvaise	
Refus de prendre les médicaments pour cause d'effet	Oui	0 (0%)	0 (0%)	11 (100%)	p=0,00001(S)
	Non	51 (37,2%)	86 (62,8%)	24 (13,2%)	
Arrêt de la prise des médicaments à cause de leur quantité	Oui	0 (0%)	91 (75,8%)	29 (24,2%)	p=0,00001(S)
	Non	51 (37,2%)	16 (21,9%)	6 (8,2%)	
Arrêt de la prise des médicaments à cause de leur forme galénique	Oui	1 (7,1%)	9 (64,3%)	4 (28,6%)	p=0,19(NS)
	Non	50 (27,9%)	98 (54,7%)	31 (17,3%)	
Raisons de l'interruption du traitement	Effets secondaires	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	p=0,16(NS)
	Mode d'approvisionnement	51 (26,8)	107 (56,3%)	34 (16,8%)	
Conséquences de l'interruption du traitement	Complications	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)	p=0,04(S)
	Récidives symptomatiques	2 (20%)	6 (60%)	2 (20%)	
	Autres	48 (27%)	100 (56,2%)	30 (16,9%)	
Adjonction au traitement antituberculeux d'un traitement traditionnel	Oui	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)	p=0,18(NS)
	Non	51 (27%)	105 (55,6%)	33 (17,5%)	

Le refus de rendre les médicaments, l'arrêt de la prise des médicaments et les conséquences de l'interruption du traitement sont des déterminants liés à l'observance thérapeutique ($p < 0,05$).

II-6 - Relation entre les caractéristiques liées à l'éducation thérapeutique et à l'observance et la qualité de l'observance thérapeutique

Tableau XXIV: relation entre les caractéristiques liées à l'éducation thérapeutique et à l'observance et la qualité de l'observance thérapeutique

Caractéristiques liées à l'éducation thérapeutique		Observance Thérapeutique			Significativité du test
		Bonne	Minime	Mauvaise	
Connaissance de la contagiosité de la tuberculose	Oui	46 (47,98%)	91 (18,68%)	35 (33,33%)	P = 0,0459 (S)
	Ne sait pas	5 (35,48%)	16 (30,65%)	0 (0%)	
Connaissance de la relation entre la tuberculose et le VIH/Sida	Oui	6 (11,8%)	34 (66,7%)	11 (21,6%)	P = 0,0252 (S)
	Non	5 (17,9%)	17 (60,7%)	6 (21,4%)	
	Ne sait pas	40(35,1%)	56 (49,1%)	18 (15,8%)	
Oubli de la prise des médicaments	Oui	0 (0%)	12 (50%)	12 (50%)	P = 0,0001 (S)
	Non	51 (30,2%)	95 (56,2%)	23 (13,6%)	
Retard sur la prise des médicaments	Oui	0 (0%)	21 (37,5%)	35 (62,5%)	P = 0,0001 (S)
	Non	51 (37,2%)	86 (62,8%)	0 (0%)	
Rappel des patients de la posologie des médicaments	Oui	8 (25%)	19 (59,4%)	5 (15,6%)	P = 0,87 (NS)
	Non	43 (26,7%)	88 (54,7%)	30 (18,6%)	
Rappel des patients des horaires de prise des médicaments	Oui	8 (25%)	19 (59,4%)	5 (15,6%)	P = 0,87 (NS)
	Non	43 (26,7%)	88 (54,7%)	30 (18,6%)	
Durée d'interruption	1 Semaine	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	P = 0,032 (S)
	1 mois	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	
	Non précisé	51 (26,8)	107 (56,3%)	32 (16,8%)	
Facteurs aggravant la maladie	Oui*	6 (46,2%)	7 (53,8%)	0 (0%)	P = 0,15 (NS)
	Non (RAS)	3 (20%)	12 (60%)	6 (20%)	
	Non précisé	42 (26,4%)	88 (55,3%)	29 (16,9%)	

* : Alcool, Tabagisme, Néphropathie, maladie hépatique

Le rappel des patients de la posologie et des horaires de prise des médicaments et les facteurs aggravant la maladie ne sont pas des déterminants liés à l'observance ($p > 0,05$).

DISCUSSION

I- DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

Il ressort de notre étude que toutes les tranches d'âge sont touchées par la tuberculose avec une prédominance dans la tranche de 20-40 ans soit 68,9%. Ces résultats sont confirmés par Kaze [26] et Coulibaly [12] qui ont trouvé à Bamako une prédominance des 20-40 ans respectivement de 76,8% et de 54,1%. Ces résultats sont également en accord avec ceux de Souleymane [57] au Mali qui trouvait 56,8% des sujets compris entre 25-44 ans. Cette tranche d'âge représente la couche de la population active et productive.

Les deux sexes sont touchés avec une prédominance masculine. Le sex-ratio est de 2,38 en faveur des hommes. Nos résultats sont semblables à ceux de Souleymane[57] et de Dembele [15] qui ont trouvé respectivement des sex-ratio de 2,74 et de 2,13 en faveur des hommes. La littérature nous rapporte une prédominance masculine en France [60]. L'explication de cette atteinte masculine pourrait être leur plus grand déplacement, le tabagisme masculin.

La plupart de nos patients provenaient plus des communes d'Abobo et de Cocody respectivement 30,6% et 27,5% des cas. Les patients venant de l'intérieur et des périphériques d'Abidjan représentaient 5,7%.

En effet les services de Pneumophysiologie des chu de Cocody et de Treichville sont souvent fermés pour des travaux.les patients sont par conséquent orientés le plus souvent dans des structures hospitalières proches de leur lieu d'habitation. D'ailleurs pour palier a tout cela et pour améliorer la prise en charge des malades tuberculeux ; une politique de décentralisation a été menée et a suscité la création des centres de diagnostics et de traitements dont le CDT de l'hôpital militaire d'Abidjan. Alors le CDT de la tuberculose de l'HMA de par sa situation géographique reçoit plus les malades de Cocody et d'Abobo. La connaissance du lieu de résidence permet d'identifier deux types de difficultés par les malades : la distance parcourue pour atteindre le centre et

donc pouvant influencer sur le respect des rendez-vous et examens, mais aussi l'insuffisance d'approvisionnement en médicaments.

Dans notre étude les patients de niveau d'étude supérieur étaient les plus nombreux (34,2%). Car les patients de niveau d'étude supérieur comprennent beaucoup plus la portée de la maladie par contre les autres pensent qu'une toux de durée d'une semaine est d'origine mystique donc ceux-ci préfèrent s'orienter ailleurs au détriment du centre de diagnostic et de traitement de l'HMA. A contrario, MOUSSA Dabo [34] et Souleymane [57] dans leur étude au Mali trouvaient respectivement 29,87% et 70,5% de patients analphabètes dans leur population d'étude. Cela s'explique par le faible taux de scolarisation au Mali.

La majorité des patients de notre étude étaient célibataires avec un taux de 63,7%. Ce résultat est comparable à celui de Dakouri [13] qui a obtenu 50,9% de patients célibataires.

Parmi les professions recueillies, Les fonctionnaires et les ouvriers/artisans représentaient plus de la moitié des patients avec respectivement 28% et 27,5%. Souleymane [57] au Mali avait trouvé une prédominance des ouvriers parmi ses patients tuberculeux (35,2%).

La majorité de nos patients ont affirmé avoir suffisamment un soutien de l'entourage soit 97,4% des cas. Une famille impliquée, espérant une amélioration sous traitement et attentive aux horaires des prises, améliore l'observance du malade [4 ;31]. L'investissement du milieu familial [5] est fondamental. L'expérience de la maladie dans l'entourage du patient est souvent un facteur de bonne observance. Etant sensibilisé au problème, le patient suivra plus facilement un traitement. Il peut ressentir une certaine vulnérabilité à développer la maladie, ce qui l'incitera à prendre un traitement prophylactique [5].

Dans notre étude relation médecin-malade est bilatérale dans 80,3% des cas.

Le traitement directement observé (TDO) par une chimiothérapie doit être de courte durée. Cela permet, d'une part, de vérifier que le malade ne rate pas des prises de médicaments et, d'autre part, qu'il ne fait pas un "choix" en prenant seulement certains médicaments, mais qu'il avale bien tous les médicaments qui lui ont été prescrits [65].

Dans notre étude la majorité des patients estime avoir un soutien suffisant, une bonne image de soi et un bon suivi éducatif respectivement dans 92,2% ; 75,6% et 80,3% des cas.

Nous pouvons distinguer plusieurs types de facteurs influençant l'observance, ceux liés à la maladie et son traitement, et ceux dépendant du patient et de son entourage.

La perception que le patient a de sa maladie et de l'efficacité de son traitement joue également un rôle important. S'il perçoit sa maladie comme grave ou sévère, et son traitement comme efficace, son observance au traitement sera meilleure. La perception que le patient a de lui-même peut influencer l'observance. Une bonne estime de soi et une bonne image de soi l'influencent favorablement. A l'inverse, une dépression, une solitude, des troubles de la personnalité et/ou de comportement sont des facteurs défavorables, tout comme des croyances inappropriées [28].

Finalement, l'entourage peut jouer un rôle prépondérant dans l'observance médicamenteuse. Si la famille est compréhensive, facilitant et surtout si elle a confiance dans le traitement pris, l'observance sera excellente.

La quasi -totalité des paramètres liés au système de soins restent satisfaisant à plus de 50% pour les patients. Cette assertion est retrouvée dans une étude réalisée en 2010 Au Maroc par LAMIA HASSANI [28], qui notait que la majorité des patients interrogés (40 cas soit 93%) ont confirmé avoir reçu des explications concernant leur maladie et son traitement par le médecin (51,2%).

Il apparait donc les médecins restent accessibles aux patients en ce qui concerne les domaines où ils sont le plus à l'aise. Cependant l'éducation thérapeutique des patients restent à améliorer.

D'après l'analyse de nos résultats, les facteurs liés à la maladies demeurent les complications (23,3%), l'ancienneté de la maladie (<5 ans) et la co-morbidité (70,9%).

L'observance thérapeutique a été bonne dans 34,71% des cas. Des plaintes fréquentes d'effets secondaires, un traitement de plus en plus compliqué, comme l'augmentation des prises, du nombre de comprimés, des classes différentes de médicaments doivent nous rendre attentifs à déceler des difficultés dans l'observance [7].

La non observance au traitement a toujours été incombée au malade[11]. Or, les principaux responsables de l'application de la chimiothérapie, au niveau périphérique, sont les médecins et leurs collaborateurs [32].

Le traitement de première ligne a prédominé soit 79,3%. Les associations RHZE ont été les plus utilisés dans les deux lignes de traitement respectivement 58% et 16,1%. Notons que la prise en charge des patients pour un traitement de deuxième ligne se fait au Centre Antituberculeux (CAT). L'infirmier major du CDT établit un dossier d'évacuation du patient au CAT lorsque l'état de santé de ce dernier nécessite un traitement de deuxième ligne. C'est le CAT qui dispose de la streptomycine.

Les causes majeures de changement de ligne thérapeutique restent l'échec immunologique et l'échec clinique respectivement 45% et 30%.

Le délai moyen de passage au traitement de deuxième ligne était de 2 ans et demi.

L'observance est dépendante du nombre de comprimés à prendre par jour (88% pour un comprimé et 39% pour 4 cp/j). Elle est directement liée à la réponse au traitement et inversement corrélée aux effets secondaires [8].

En ce qui concerne les facteurs liés à la disponibilité du médicament, la plupart des patients (93,3%) acceptent de prendre leur médicament malgré l'impression que procure le traitement. Seulement 13,5% des patients interrogés avaient oublié de prendre leur médicament.

En effet, il a été montré que le niveau de communication de la part du médecin était positivement associé à l'observance du patient [70], tout comme la participation active du patient à la prise de décision et la relation de confiance établie entre le patient et son médecin [23 ; 46] , des points soulignés par les recommandations du NICE, au Royaume-Uni [35].

Lors des traitements antituberculeux, on observe 39% de non-observance, malgré la gravité de l'affection [28]. Les facteurs incriminés et relevés sont à nouveau la dépression, la solitude, les effets secondaires et le fait d'être né dans un pays où la tuberculose est endémique [28].

II. RELATION ENTRE LES DIFFERENTS DETERMINANTS DE L'OBSERVANCE ET LA QUALITE DE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE

La situation matrimoniale n'est pas un caractère lié l'observance ($p > 0,05$).

Il n'existe pas de lien entre les caractéristiques liés au patient et/ou à son entourage et la qualité de l'observance thérapeutique

Il existe plusieurs facteurs de non-observance liés au traitement. On retrouve tout d'abord la tolérance au médicament, mais aussi l'efficacité thérapeutique, la durée de la prescription, la forme galénique, la complexité et l'acceptabilité du traitement. Comme nous le constatons, 34,71% de nos patients suivent correctement leur traitement tandis que 44,04 % ont un minime problème d'observance.

En effet, la qualité de la relation médecin patient influence grandement la qualité de l'observance thérapeutique. Ce paramètre très souvent négligé a fait l'objet de peu d'étude. La non observance est souvent le symptôme d'une relation médecin patient non optimale où l'écoute de l'autre est insuffisante.

Harrington J [22] et Duberstein P [16], dans leurs études respectives, ont établi que la qualité de la relation patient-soignant représente un facteur d'influence très important dans l'observance au traitement médicamenteux.

L'ancienneté de la tuberculose était un paramètre lié à l'observance ($p < 0,05$). Le dépistage des cas contagieux, qui est la priorité absolue des programmes, est ainsi assuré.

Le refus de prendre les médicaments, l'arrêt de la prise des médicaments et les conséquences de l'interruption du traitement sont des déterminants liés à l'observance thérapeutique ($p < 0,05$).

L'engagement politique des gouvernements traduisant la stratégie DOTS doit se faire par des mesures concrètes, en particulier en assurant un traitement gratuit à tous les tuberculeux. Les malades les plus pauvres pourront ainsi avoir accès à un traitement complet [56].

Dans notre étude 88,5% des patients avaient une idée sur la contagiosité de la tuberculose. Ce résultat est comparable à celui de MOUSSA [34] qui a obtenu 80,65% des cas.

Bien que l'infection par le VIH/SIDA soit la cause de la recrudescence de la tuberculose, il est à noter que seulement 50 malades soit 25,9% des patients affirment connaître la relation tuberculose VIH/sida . Ce résultat concorde avec celui de NIARE [36] qui trouva 8,2%. En effet, le statut sérologique devant être demandé devant tout cas de tuberculose chez l'adulte, nous constatons que le counselling n'est pas systématiquement fait par le personnel sanitaire.

Le rôle de l'efficacité du traitement est complexe. En effet, il peut s'agir de l'efficacité ressentie par le patient, de l'efficacité perçue par le médecin ou encore de la normalisation biologique.

L'évaluation continue des programmes utilisant le système d'information proposé par l'UICTMR permet de juger de leur efficacité, de dépister rapidement les problèmes et d'y apporter des solutions. Au fur et à mesure que les programmes s'améliorent, le taux de guérison augmente et le taux de perdus de vue diminue [56].

La majorité des patients de notre étude affirment avoir une bonne relation avec le médecin traitant (94,3%), mais que les recommandations de celui-ci sont complexes (84,5%). Dans notre série d'étude 87,1% des patients ont la tuberculose il y a moins d'un an.

CONCLUSION

Notre étude qui a apprécié l'observance thérapeutique des patients tuberculeux suivis à l'hôpital militaire d'Abidjan (HMA), a montré globalement que l'observance thérapeutique est bonne à 34,71% des cas avec l'utilisation des antituberculeux de première ligne (RHZE, 4 RH).

Cependant on ne s'installe pas de manière définitive dans l'observance ou la non observance au cours d'un traitement. La conception actuelle est que l'observance est un phénomène dynamique complexe et multifactoriel. Des moments critiques et des événements marquent l'histoire des patients. Une même personne peut donc être inobservante pour des raisons multiples et ce, de façon séquentielle. Il n'y a donc pas de bon, ou de mauvais patient.

Notre étude a permis de confirmer des facteurs déjà soupçonnés d'influencer l'observance thérapeutique. Ce sont : l'inaccessibilité financière, le sexe, le niveau d'instruction, la profession, le refus de prendre les médicaments, l'arrêt de la prise des médicaments et les conséquences de l'interruption du traitement.

De plus des facteurs comme l'âge de la tuberculose, les objectifs du traitement, la relation médecin-malade et la médecine complémentaire et alternative peuvent contribuer à améliorer l'observance thérapeutique.

La connaissance des facteurs prédictifs de bonne ou mauvaise observance thérapeutique doit permettre de prévenir le plus tôt possible le risque d'abandon du traitement par le patient et d'assurer une prévention efficace des complications.

RECOMMANDATIONS

I- AUX AUTORITES COMPETENTES

- Créer des centres antituberculeux comprenant des structures spécialisées réparties dans chaque lieu de préfecture. Ces centres devront être autonomes, disposer d'un budget spécial de fonctionnement et d'un personnel spécialisé.
- Créer un véritable centre antituberculeux au sein de l'hôpital militaire d'Abidjan, comprenant des unités en rapport avec toutes les complications fréquemment associées à la maladie (tuberculose, cardiologie, néphropathie, foie, pulmonaire ...)
- Construction d'un préau permettant aux patients de s'y abriter en attendant leur tour de passage pour la consultation.
- Le centre de diagnostic et de traitement doit avoir en son sein des médecins pour un meilleur suivi médical des patients tuberculeux.

II- PERSONNELS DE SANTE

- Créer un climat de confiance et de convivialité avec les patients
- Informer, éduquer, conseiller davantage les patients sur leur maladie en instaurant des séances d'éducation en dehors de celles de consultation.
- Se fixer des indicateurs de performance se rapportant à l'observance thérapeutique.
- Faire une prise en charge psychologique des patients tuberculeux.
- Se former de façon continue sur la tuberculose.

REFERENCES

1. **A. Golay M. Nguyen Howles S. Mateiciuc T. Bufacchi F.** Amati Améliorer l'observance médicamenteuse, *Revue Médicale Suisse*, n°2480
2. **A. Penfornis.** *Diabetes & Metabolism* /Vol 29, N° 2-C3 - avril 2003/pp. 31-37/Observance médicamenteuse dans le diabète de type 2 : influence des modalités du traitement médicamenteux et conséquences sur son efficacité
3. **A.Taytard.** Les infections à mycobactéries tuberculeuses et non tuberculeuses. *Rev Mal Respir* 1997;14:5S88-5S104
4. **Alvin P.** L'adolescent et l'observance au traitement
J. Pédiatre Puériculture 2000 ; 13 (4) : 225-9
5. **Anderson RJ., Kirk LM.** Methods of improving patient compliance in chronic disease states
Arch Intern Med 1982 ; 142 : 1673-1676
6. **Baudrant M.** Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien Application aux patients diabétiques de type 2. Modèles, méthodes et algorithmes en biologie, santé et environnement (MBS). Grenoble: Université Joseph Fourier, 2009, 361p.
7. **Berg KM, Arnsten JH.** Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(Suppl 1):S79-87
8. **Blondiaux I, Alagille M, Ginestet D.** L'adhésion au traitement neuroleptique chez les patients schizophrènes. *Encephale* 1998; 14: 431-438
9. **Buchillet D.** Tuberculose et santé publique: les multiples facteurs impliqués dans l'adhésion au traitement. *Autrepart*. 2001; 19: 71-90
10. **Cator M, Brassard P, Ducic S, Culman K.** Factors related to non-compliance with active tuberculosis treatment in Montreal 1992-1995. *Can J Public Health* 2002 ; 93 : 92-7.
11. **Centre canadien et de sécurité au travail.** La tuberculose multirésistante (TM-MR). <https://www.cchst.ca/oshanswers/diseases/mdr_tb.html#>(consulté le 01/09/2015)

- 12. Comité Français de lutte contre l'hypertension artérielle.** Améliorer l'observance du traitement antihypertenseur. *Rev Prat Med Gen* 1999 ; **13**: 1525.
- 13. Comité national de lutte contre la tuberculose:** Guide technique de la tuberculose. Edition 1996.
- 14. Comolet TM, Rakotomalala R, Rajaonarivo H.** Factors determining compliance with tuberculosis treatment in an urban environment, Tamatave, Madagascar. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1998 ; 2 (11) : 891-897.)
- 15. Coulibaly ousmane ,** Evaluation de la prise en charge des patients tuberculeux dans les 10 centres de santé communautaires et Sotuba en commune I du district de Bamako. Thèse Médecine, Bamako, 2008 ; N°317
- 16. Cramer J.** Microelectronic systems for monitoring and enhancing patient compliance with medication regimen. *Drugs* 1995; 49: 321-327.
- 17. Dakouri Takou Madeleine:** Co-morbidité VIH-Tuberculose : Aspects thérapeutiques chez les patients suivis à l'Hôpital Militaire d'Abidjan de 2005-2010, Thèse Pharmacie. 2013, p82
- 18. De Bleser L, Matteson M, Dobbels F, Russell C, De Geest S.** Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. *Transplant international* 2009 ; 22(8):780-797.
- 19. Dembele jean paul,** aspects épidémiologiques de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive au Mali pendant la décennie 1995-2004(Thèse Médecine, Bamako, 2005 ;N°198)
- 20. Duberstein P, Meldrum S, Fiscella K, Shields CG, Epstein RM.** Influences on patients' ratings of physicians: physician's demographics and personality. *Patient EducCouns* 2007; 65:270-274.
- 21. Feinstein A.** On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance . *Arch Intern Med* 1990; 150:1377-1378.
- 22. Fonds des Affections Respiratoires.** Histoire de la TB, <http://www.fares.be/content/view/88/238/>.

- 23. Girerd X, Hanon O., Anagnostopoulos K., Cirepek L, Mourad JJ, CONSOLI S.** Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Med.* 2001; 30: 1044-8.
- 24. Morisky DE, Green LW, Levine DM.** Concurrent and predictive validity of a self-report measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24 (1): 67 -74.
- 25. Grimm W.** Extension of international conference on harmonization tripartite guideline for stability testing of new drug substances and products to countries of climatic zones III and IV. *Drug DevIndPharm* 1998; 24: 313-325
- 26. Guide technique de la TB édition 2009 PNLT, Objectif général, Dg et traitements de la TB** page 12-13-28.
- 27. Harrington J, Noble LM, Newmann SP.** Improving patients' communication with doctors: a systematic review of intervention studies. *Pat Educ and Counsel* 2004; 52:7-1
- 28. Haynes RB, Montague P, Olivier T, McKibbon KA, Brouwers MC, Kanani R.** Interventions for helping patients to follow prescriptions medications. *Syst Rev* 2000; 2: 1-28.
- 29. Hojat M, Louis DZ, Markham FW, Wender R, Rabinowitz C, Gonnella JS.** Physicians' empathy and clinical outcomes for diabetic patients. *Acad Med* 2011; 86:359-364
- 30. <http://santeaz.aufeminin.com/w/sante/m3100334/medicaments/streptomycine-panpharma.html>** (consulté 20 novembre 2014)
- 31. Joan N Kalyango, ErisaOwino, P Agatha Nambuya.** La non-observance au traitement du diabète à l'hôpital Mulago en Ouganda: prévalence et facteurs associés
- 32. Kaze Adonise Flore.** Etude bibliographique de la tuberculose au Mali de 1982 à 2003 Thèse médecine Bamako 2004. 197p, N°26
- 33. Koué R. D. (2010).** Contrôle qualité des médicaments à base de Ciprofloxacine commercialisés en Côte-d'Ivoire. UFR Sciences Pharmaceutiques. Abidjan, Cocody. **th. pharm.:** p57,72 n°FT1355/D
- 34. Lamia Hassani** Les facteurs impliqués dans l'abandon du traitement anti bacillaire chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire à microscopie positive. Cas des préfectures Ain Chock -Hay Hassani -Nouaceur. Région du Grand Casablanca, Mémoire, 2010, 86p

- 35. Larousse Médical** : Médicament antibiotique prescrit dans le traitement de la tuberculose.
- 36. Lokrou A, Beda BY, Niamkey E, Ouattara D, Diékakou H, Toutou T. et coll.** Epidémiologie et aspects cliniques du diabète sucré en milieu hospitalier en Côte d'Ivoire à propos de 466 cas. Rev.Fr. Endocrinol .clin.1986, 27,6 :579-588
- 37. Maillard M.**
La compliance ou l'acquiescement du malade à la thérapeutique médicamenteuse.
Point de vue d'un psychiatre
Actualités psychiatriques 1984 ; 3 : 93-94
- 38. Mallion JM, Meilhac B, Tremel F, et al.** Use of a microprocessor-equipped tablet box in monitoring compliance with antihypertensive treatment. J CardiovascPharmacol1992 ; 19 : S41-8.
- 39. Monographie RIFATER®** (120 mg de rifampine, 50 mg d'isoniazide et 300 mg de pyrazinamide) Comprimés à association médicamenteuse fixe Antibiotique antituberculeux.
- 40. Moussa Dabo,** Evaluation de la prise en charge des patients sous chimiothérapie antituberculeuse, réfères du service de pneumo-phtisiologie du chu du point g vers les CSREF des communes ii et vi. thèse médecine Bamako 2008. 61p
- 41. Nguyen GC, LaVeist TA, Harris ML, Datta LW, Bayless TM, Brant SR.** Patient trust-in-physician and race are predictors of adherence to medical management in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2009; 15:1233-1239
- 42. Niare M.** Essai d'évaluation du test immunochromatographique <<Tuberculosis ICT>> dans le diagnostic biologique de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* chez les patients suspects de tuberculose au dispensaire antituberculeux (DAT) à Bamako. Thèse de pharmacie, Bamako 2001.
- 43. OMS** : Plan mondial halte à la tuberculose 2011-2015
- 44. OMS** : Tuberculose, aide-mémoire N°104, Octobre 2013.
- 45. OMS** : Tuberculosis Handbook Genève 1998.

46. **OMS** :Rapport OMS 2012 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde.
47. **OMS**, Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs: Médicaments utilisés dans les mycobactérioses (1993; 48 pages)
48. **OMS, UICTMR, KNCV** : Révisions des définitions internationales pour la lutte contre la tuberculose. *INT / Tuberc Lung Dis* 5 (3) 2001:213-215
49. **OMS**. Médicaments utilisés dans les mycobactérioses, 1993 ;48 pages
50. **OMS**: Fiche d'information sur la tuberculose, 2006.
51. **Panchagnula R, Agrawal S**. Biopharmaceutic and pharma-cokinetic aspects of variable bioavailability of rifampicin. *IntJ Pharm* 2004; 271; 1-4.
52. **Parchman ML, Zeber JE, Palmer RF**. Participatory decision making, patient activation, medication adherence, and intermediate clinical outcomes in type 2 diabetes: a STARNet Study .*Ann Fam Med* 2010; 8:410-417.
53. **Peloquin C A, Namdar R, Singleton M D, Nix D E**. Phar-macokinetics of rifampicin under fasted conditions, with food, and with antacids. *Clin Invest* 1999; 115: 12- 18.
54. **Penfornis A**. Observance médicamenteuse dans le diabète de type 2 : influence des modalités du traitement médicamenteux et conséquence sur son efficacité. *Diabetes Metab* 2003; 29:31-37.
55. **Pharmacie des HUG** / ethambutol_inj.docx / créé le 30.05.2012 par ofra / dernière révision : 07.2013 par ofra
56. **Pharmacopée européenne, Ed. (2007)**. Druckerei C.H. Beck, Nördlingen, Allemagne, 7ème Edition.
57. **Programme National de Lutte contre la Tuberculose** : Supervision de la lutte contre la tuberculose en Côte d'Ivoire, guide d'application.
58. **Risha P G, Vervaet C, Vergote G, Bortel L V, Remon J P**. Drug formulations intended for the global market should be tested for stability under tropical climatic conditions. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 135-141.

- 59. Rouessac F., Rouessac A. (1994):** "Analyse chimique, Méthodes et techniques instrumentales modernes", Masson, 2^{ème} édition, 15-18. Validation.
- 60. Rudd P.** In search of the gold standard for compliance measurement. *Arch Intern Med* 1979 ; 139 : 627-628
- 61. Sbarbaro JA.** The patient-physician relationship: compliance revisited. *Annals of Allergy*, 1990, 64:325–331
- 62. Singh S, Mohan B.** A pilot stability study on four-drug fixed dose combination anti-tuberculosis products. In *J Tuberc Lung Dis*, 2003; 7: 298-303.
- 63. Sophie Lanier.** Edimark santé : Le courrier de l'observance thérapeutique, Janvier-Juin, 2001
- 64. Souleymane Danyogo.** Evaluation de la mise en œuvre du traitement anti tuberculeux en commune v du district de Bamako 2004 –2005. Thèses Med. Bamako 2006. 91p, N°30
- 65. Synthèse de l'atelier de l'UIC TMR sur le Contrôle de l'infection tuberculeuse :** «Prévention de la TB nosocomiale » à Conakry, GUINEE du 03 au 06 Mars 2009.
- 66. Tarquinio C, Tarquinio M-P.** L'observance Thérapeutique: déterminants et modeles théoriques. *Pratiques psychologiques* 2007; 13:1-19.
- 67. The United States Pharmacopeial convention** 12601Twinbrook+Parkway, Rockville, MD 20852 USP Pharmacopeia National Formulary Editions 2008 volume I. II .III; USP 31 NF 26; Page 2460, 3134.
- 68. Underner. M, Meurice. JC** Tuberculose pulmonaire et primo-infection tuberculeuse. *La revue du praticien*, paris 1999, 49 ; pneumologie B 96, p : 867-876
- 69. Union international contre la tuberculose et les maladies respiratoires ;** Guide technique.
- 70. Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires :** Prise en Charge de la Tuberculose, Guide pour les pays à faible revenu. Edition 2000.

- 71. Uttam, D. P., Abhijit V. N. (2009).** "Simultaneous Determination of Aceclofenac, Paracetamol and Chlorzoxazone by HPLC in Tablet Dose Form." E-Journal of Chemistry 6(1): 289-294.
- 72. Vanina Meyssonier.** Epidémiologie de la tuberculose et de résistance aux antituberculeux, 2012, p 24-26
- 73. Vidal,** Edition 2001
- 74. Wikipédia l'encyclopédie libre :** morphologie de *Mycobacterium tuberculosis*, http://fr.wikipedia.org/wiki/Mycobacterium_tuberculosis
- 75. Wikipédia l'encyclopédie libre :** Tuberculose, <http://fr.wikipedia.org/wiki/Tuberculose#Diagnostic>
- 76. World Health Organization:** Children, tuberculosis <http://www.emro.who.int/fr/tuberculosis/strategy/children-tb.html>
- 77. World Health Organization:** Treatment of tuberculosis, guidelines for national programs. WHO/CDS/TB 2003.313.
- 78. World Health Organization:** Adherence to long term therapies, time for action. Genève; WHO: 2003. 211 pages
- 79. Zolnierek KB, DiMatteo MR.** Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. Med Care 2009; 47:826-834.

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

Questionnaire

1. Date d'enregistrement : /...../...../...../ Numéro d'enregistrement :
2. Sexe : masculin = 1 Féminin = 2 Age (en année) : /...../...../...../
3. Lieu de résidence : Contacts téléphones :
4. Niveau d'instruction : Alphabète = 1 Primaire = 2
secondaire = 3 Supérieur = 4
5. Situation matrimoniale : Marié=1 célibataire=2
Nationalité :
6. Profession Religion.....
7. Soutien de l'entourage ? Suffisant=1 insuffisant=2
8. Connaissez-vous les complications de la tuberculose ? Oui=1 Non=2
9. la Tuberculose est-elle une maladie contagieuse ? Oui=1 Non=2
NSP=3
10. Existe-t-il une relation entre Tuberculose et VIH/SIDA ? Oui=1 Non=2
NSP=3
11. Relation médecin-malade ? Bonne=1 Mauvaise=2
12. Comment jugez-vous en pratique les recommandations du médecin ?
Trop lourdes=1 lourdes=2 Simples=3
13. Ancienneté de la maladie
<1 an = 1 1-5ans =2 5-10 ans =3 >10ans = 4
14. Régime thérapeutique
1^{ère} ligne
2^{ème} ligne
15. Médicaments de 1^{ère} ligne
1.....
2.....
3.....
4.....
16. Médicaments de 2^{ème} ligne
1.....
2.....
3.....
4.....
17. Motifs de changement de ligne thérapeutique

- 1.....
2.....
3.....
4.....
Autres :.....

18. Délai de passage du traitement de deuxième ligne

- <12 mois.....
12-36.....
36-60.....
>60.....

19. Ce matin avez-vous oublié de prendre vos médicaments ? Oui=1 Non=2

20. Depuis la dernière consultation avez-vous manqué de médicaments ? Oui=1
Non=2

21. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ? Oui=1 Non=2

22. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous a trahi ? Oui=1 Non=2

23. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?
Oui=1 Non=2

24. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? Oui=1 Non=2

25. La forme galénique du médicament constitue-t-elle un frein aux prises régulières ?
Oui=1 Non=

26. Rappelez-vous des posologies ? Et des horaires de prises des médicaments ? Oui=1
Non=2 Oui=1 Non=2

27. Avez-vous déjà interrompu votre traitement ? Oui=1 Non=2

28. Quel type d'interruption ? Définitive=1 Temporaire=2 Autres=3

29. La durée d'interruption : Une semaine=1 1 mois=2 3 mois=3
Autres=3

30. Pourquoi avez-vous interrompu votre traitement

Durée de traitement=1 effets secondaires = 2 Mode
d'approvisionnement=3 Non croyance à l'efficacité=4 Autres = 5

31. Conséquences de cette interruption ?

Complication=1 Récidives symptomatiques=2 Autres=3

32. Adjonction au traitement antituberculeux d'un traitement traditionnel ou son remplacement par ce dernier ? Oui=1 Non=2

33. Les facteurs aggravants

Alcoolisme=1 SIDA=2 Maladie mentale=3 Tabagisme=4
Néphropathie=5 maladie hépatique=6



République de Côte d'Ivoire

Ministère de la Santé et de la Lutte Contre le Sida

Programme National de Lutte contre la Tuberculose



DOSSIER DU MALADE TUBERCULEUX

Centre de Diagnostic et de Traitement de : _____

Numéro CDT : _____ Année : _____

Date de Dépistage : _____

Centre de suivi : _____

Nom & Prénoms : _____

Sexe : M F Age : _____ Poids (kg) : _____

Profession : _____

Adresse géographique : _____

Situation Matrimoniale : Célibataire Concubin(e)
 (cocher une case) Marié(e) Divorcé(e) Veuf(e)

Nombre d'enfants (de 0 à 12 ans) : _____

Antécédents :

Personnels : _____

Familiaux : _____

Statut vaccinal :

BCG le : _____

IDR le : _____

Urines : Albumine _____ / Sucre _____

Forme de la maladie (cocher une case)

TPM+ TPM- TEP, préciser _____

Type de patient (cocher une case)

Nouveau cas Reprise
 Rechute Echec
 Venu d'ailleurs Autre, préciser _____

Nom et adresse du superviseur du traitement : _____

TRAITEMENT Régime (1, 2) :

PHASE INITIALE Date : _____

Médicament	(RHZE)	S	RHZ	AUTRES :
Posologie :				
(Nombre de comprimés par prise) : 2 mois				
1 mois				

PHASE D'ENTRETIEN Date : _____

Médicament	(RH)	(RHE)	AUTRES :
Posologie :			
(Nombre de comprimés par prise) :			

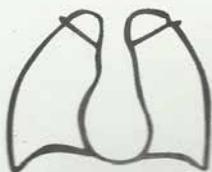
Prescripteur : _____

Date	Durée du traitement	Poids (Kg)	Clinique	Frottis d'expectoration		Nom du Prescripteur	Date de RDV
	(Mois)			N° du labo	Résultat		

Radiographie
(au début)

Date :

Résultats :



Transfert de : _____

à : _____

Date :

Référé de : _____

à : _____

Date :

PRISE EN CHARGE TB/VIH							
Conseil et dépistage du VIH					Prise en charge du VIH		
Date du Conseil	Cohésion tement Accepté/ Refus	Lieu/Date du test VIH	Résultat (1,2,D,I) N	Date annonce	Prévention co-trimoxazole (CTX)	Date de début	
					TARV	CD4 (valeur)	
						Eligible (O/N)	
						Date de début TARV	
						N° ARV du patient	
						Médicaments ARV Régime et posologie	

Culture			Test de sensibilité	
Date culture	Résultat	N°labo	Date :	% de résistance
			H	
			R	
			E	
			S	
			Autres	

Observations : _____

Arrêt de travail (date): _____

Chimioprophylaxie à l'INH des enfants contacts <5 ans

1 - Nom & Prénoms : _____
 Posologie INH50mg: _____

2 - Nom & Prénoms : _____
 Posologie INH50mg: _____

3 - Nom & Prénoms : _____
 Posologie INH50mg: _____

Résultat du traitement

Date de la décision : _____

Guérison

Traitement Complété

Echec

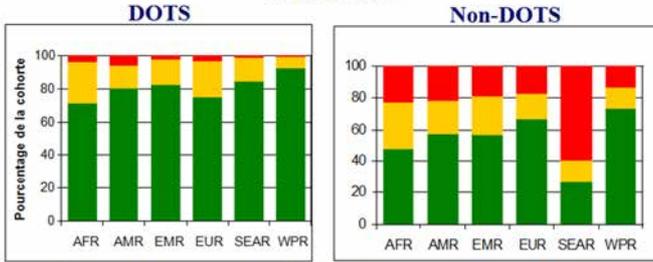
Transfert

Perdu de vue

Décédé

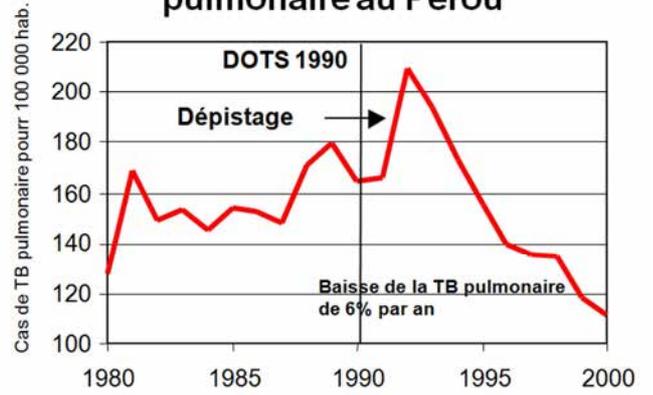
Issue du traitement par région OMS: DOTS contre non-DOTS

Cohorte 2001

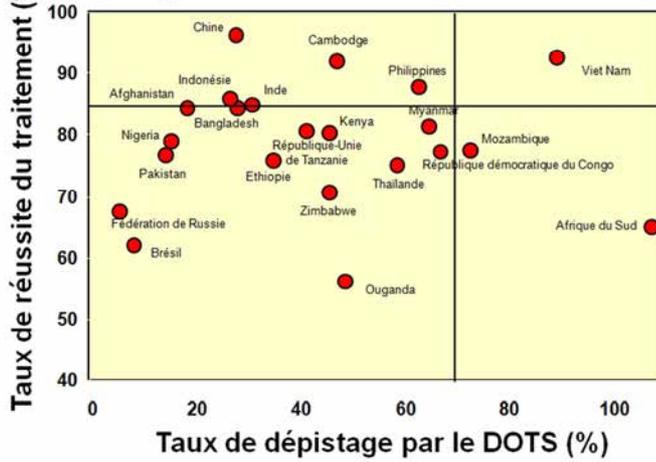


AFR: Région africaine, AMR: Région des Amériques, EMR: Région de la Méditerranée orientale, EUR: Région européenne, SEAR: Région de l'Asie du Sud-Est, WPR: Région du Pacifique occidental

Dynamique de la tuberculose pulmonaire au Pérou



Progrès sur la voie des cibles 70/85



RESUME

Un nombre croissant de patients tuberculeux revenaient en consultation à l'HMA avec des complications pulmonaires et ce, malgré la prise en charge thérapeutique par le personnel médical. Sans remettre en cause l'efficacité des antituberculeux une question transparaissait, les tuberculeux de l'HMA suivent-ils vraiment leur traitement antituberculeux ?

L'objectif de ce travail est de mesurer l'observance du traitement antituberculeux chez les patients suivis à l'HMA.

Il s'agit d'une étude transversale prospective de patients tuberculeux venus en consultation dans le centre de diagnostic et de traitement de la tuberculose de l'HMA du 01 mars 2012 au 31 Août 2012. Les patients ont répondu à un questionnaire standardisé sur l'observance appelé TEO. Ainsi la qualité de l'observance a été classée en optimale moyenne et mauvaise.

Pour déterminer les facteurs pouvant influencer l'observance la comparaison entre les trois groupes bonne observance « minimales problèmes d'observance » et mauvaise observance a été réalisée à l'aide de test statistique en utilisant les cinq types de facteurs retenus par l'OMS à savoir les facteurs démographique et socio-économiques, les facteurs liés au patients et/ou à son entourage, au système de soins, à la maladie et au traitement médicamenteux.

L'étude a porté sur 193 patients tuberculeux. La qualité de l'observance était optimale chez 67 patients soit 34,7% minimale problème d'observation chez 85 patients soit 44% et mauvaise chez 41 patients soit 21,3%.

Notre étude a permis de confirmer des facteurs déjà soupçonnés d'influencer l'observance thérapeutique. Ce sont : l'inaccessibilité financière, le sexe, le niveau d'instruction, la profession, le refus de prendre les médicaments, l'arrêt de la prise des médicaments et les conséquences de l'interruption du traitement.

Par ailleurs des facteurs en apparence anodins peuvent contribuer à améliorer l'observance thérapeutique. On peut citer, les objectifs du traitement, la relation médecin-malade, la médecine complémentaire et alternative et l'ancienneté de la tuberculose.

La connaissance des facteurs prédictifs de bonne ou mauvaise observance thérapeutique doit permettre de prévenir le plus tôt possible le risque d'abandon du traitement par le patient et d'assurer une prévention efficace des complications.

Mots clés : Observance, Thérapeutique, Tuberculeux, Antituberculeux, HMA