

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de **Master**

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biologie et Pathologie Cellulaire

Intitulé du thème :

Tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire dans la ville de Sidi-Bel-Abbès : Aspect clinique et traitement

Présenté par : Melle Kadi Kheira

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury : Mr Diaf Mustapha (M.C.A/ UDL/SBA)

Examineur : Mme Sabri Nadia (M.A.A/ UDL/SBA)

Promoteur : Mr Khaled Meghit Boumediene (Professeur/ UDL/SBA)

Année universitaire 2019 - 2020

Session : « Septembre »

Remerciements

Louange à « *Allah* » qui nous a donné l'esprit et le courage, pour surmonter toutes les difficultés, et continuer le projet de la recherche scientifique.

Je tiens à remercier vivement mon encadreur Pr. Khaled Meghit Boumediene qui a accepté de diriger ce travail, pour ses conseils, sa disponibilité, son aide et de son soutien moral.

Mes remerciements les plus sincères vont aussi aux membres de jury composé de : Dr. Diaf Mustapha qui nous fait l'honneur de présider ce jury et à Mme Sabri Nadia pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Mes remerciements s'adressent aussi au Pr. Bedjaoui médecin chef au niveau de service de Contrôle de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires (S.C.T.M.R.), ainsi que le Dr. Milwa et les membres du laboratoire. Je remercie aussi le Dr. Mechri médecin spécialiste au service des maladies infectieuses au niveau du Centre Hospitalo-Universitaire de Sidi-Bel-Abbès.

Mes remerciements s'adressent également à Dr. Harmouche, Mr. Razoug, Mr. Aissette ainsi que les deux demoiselles Gazalli et Dahman, pour leur aide et leurs conseils.

Enfin je remercie toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicace

Je dédie ce travail ;

À tous les patients qui souffrent silencieusement, à tous ceux qui n'ont pas la capacité de soigner sa maladie ;

À mes parents : Ben Halima Houria et Kadi Kouider

Les mots me manquent pour vous faire savoir à quel point vous comptez pour moi, j'espère Qu'Allah le tout puissant vous garde toujours à mes côtés ;

À mes frères et mes sœurs

Vous êtes et vous serez toujours mes premiers compagnons pour la vie ;

À mes chers Amis ;

À mes chers Amoureux présents ou absents.

Kheira

Résumé

Contexte et objectifs : La tuberculose est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Malgré les efforts fournis en termes de politique de santé en Algérie, elle demeure un problème majeur de santé public. Dans ce contexte, la présente étude a été mise en place pour décrire le profil épidémiologique et évaluer la prise en charge de la maladie au niveau de la ville de Sidi-Bel-Abbès.

Sujets et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective durant la période (2018-2019) basée sur l'analyse des données de 214 patients au niveau du Service de Contrôle de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires (S.C.T.M.R.) de la ville de Sidi-Bel-Abbès.

Résultats : l'analyse des paramètres étudiés par Microsoft Excel 2016 présente une prédominance de tuberculose extra pulmonaire par rapport à la tuberculose pulmonaire avec un pourcentage de 55% en 2018, 65% en 2019. Une nette prédominance féminine fut enregistrée tout au long de la période d'étude avec un sexe ratio de 0.7 en 2018 et 0.5 en 2019. De même, cette prédominance féminine a été observée dans la plupart des tranches d'âge. La catégorie [15-34] a présenté le plus grand nombre de cas de tuberculose enregistré dont la tuberculose extra pulmonaire ganglionnaire qui représente le type le plus prédominant (33%) des cas de chaque année. Une grande prédominance de tuberculose pulmonaire à microscopie positive a été notée (38%). 45,5% de nos patients ont exprimé une guérison totale après 6 mois de traitement antituberculeux.

Conclusion : Il est impératif de renforcer la lutte antituberculeuse par la création d'autres centres de prise en charge de la tuberculose, qui doivent être équipés par des laboratoires performants et en personnels spécialisés dans le dépistage, le traitement et le contrôle de la tuberculose.

Mots clés : tuberculose pulmonaire, tuberculose extra pulmonaire, épidémiologie, diagnostic, traitement.

Abstract

Background and aims: Tuberculosis is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Despite the efforts made in terms of health policy in Algeria, this pathology remains a major public health issue. In this context, the current study was undertaken to describe the epidemiological profile and assess the management of this disease at the level of Sidi-Bel-Abbès city.

Subjects and methods : We carried out a retrospective study during the period (2018-2019) based on the analysis of data from 214 patients followed at the Tuberculosis and Respiratory Disease Control department (S.C.T.M.R.) of the city of Sidi-Bel-Abbès.

Results : the analysis of the studied parameters using Microsoft Excel 2016 showed a predominance of extrapulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis with a percentage of 55% in 2018, 65% in 2019. A female predominance was recorded throughout the study period with a sex ratio of 0.7 in 2018 and 0.5 in 2019. Similarly, female predominance was observed in most age groups. The category (15-34) had the highest number of registered tuberculosis cases, with extra pulmonary tuberculosis nodes representing the most predominant type (33%) of cases each year. A large predominance of microscopically positive pulmonary tuberculosis was noted (38 %). 45.5% of our patients expressed a total cure further 6 month antituberculosis treatment.

Conclusion : It is imperative to strengthen the fight against tuberculosis by creating more tuberculosis care centres, which must be equipped with high-performance laboratories and staff specialised in the detection, treatment and control of tuberculosis.

Keywords : pulmonary tuberculosis, extra pulmonary tuberculosis, epidemiology, diagnosis, treatment.

ملخص

الخلفية والأهداف: يعتبر السل أحد الأسباب الرئيسية لعلم الأوبئة والوفيات في العالم. على الرغم من الجهود المبذولة فيما يتعلق بالسياسة الصحية في الجزائر ، إلا أنها لا تزال مشكلة صحية عامة رئيسية. في هذا السياق ، تم إعداد الدراسة الحالية لوصف الصورة الوبائية وتقييم إدارة المرض على مستوى مدينة سيدي بلعباس.

الموضوعات والطرق: أجرينا دراسة بأثر رجعي خلال الفترة (2018-2019) بناءً على تحليل بيانات من 214 مريضاً على مستوى خدمة مكافحة السل والأمراض التنفسية (SCTMR) في مدينة سيدي-بالعباس.

النتائج: أظهر تحليل المعايير التي درسها برنامج Microsoft Excel 2016 انتشار السل خارج الرئة مقارنة بالسل الرئوي بنسبة 55٪ في عام 2018 و 65٪ في عام 2019. تم تسجيل انتشار واضح للإناث طوال الفترة. فترة الدراسة مع نسبة الجنس 0.7 في 2018 و 0.5 في 2019. وبالمثل ، لوحظت هذه الغلبة للإناث في معظم الفئات العمرية. قدمت الفئة [15-34] أكبر عدد من حالات السل المسجلة ، بما في ذلك سل العقد الليمفاوية خارج الرئة ، والتي تمثل النوع الأكثر انتشاراً (33٪) من الحالات كل عام. لوحظ انتشار كبير لمرض السل الرئوي تحت الفحص المجهرى الإيجابي (38٪). عثر 45.5٪ من مرضانا عن علاج كامل بعد 6 أشهر من العلاج بمضادات السل

الخلاصة: من الضروري تعزيز مكافحة مرض السل من خلال إنشاء مراكز علاج أخرى لمرض السل ، والتي يجب أن تكون مجهزة بمختبرات فعالة وموظفين متخصصين في فحص مرض السل وعلاجه ومكافحته.

الكلمات المفتاحية: السل الرئوي ، السل خارج الرئة ، علم الأوبئة ، التشخيص ، العلاج.

Liste des abréviations

AG : Arabinogalactane

BAAR : Bacilles acido-alcool-résistants

BCG : Vaccin Bilié de Calmette et Guérin

BK : Bacille de Koch

CEP : Collège des Enseignants de *Pneumologie* de pneumologie

EMB : l'Ethambutol

IDR : intradermo-réaction.

IFN γ : Interféron γ

IL12 : l'interleukine 12

INH : l'isoniazide

INSP : l'institut national de santé publique

ITBL : l'infection tuberculeuse latente

LJ : Lowenstein –Jensen

mAGP : Mycolyl-arabinogalactane-peptidoglycane

MCP1: Macrophage chemotactic protein 1

MTB: *M. tuberculosis*

NK: Natural killer

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PCR : Polymerase chain réaction.

PG : Peptidoglycane

PLNAT : Programme national de lutte antituberculeuse

PN : Polynucléaires neutrophiles

PZA : Pyrazinamide

RIF / RMP : Rifampicine

TB: Tuberculose

TB-MR : Tuberculose Multirésistante

TB-RR : Tuberculose résistante à la rifampicine

TEP: Tuberculose extrapulmonaire

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

TPM : Tuberculose pulmonaire

VIH : Virus d'Immunodéficiência Humaine

ZN : Ziehl-Neelsen

Liste des tableaux

Tableau 1.1 : Estimations de la charge de la TB et de la TB-MR.....	10
Tableau 3.1 : Dosage des médicaments antituberculeux standard, chez l'enfant et l'adulte	41
Tableau 3.2 : Effets secondaires des antituberculeux majeurs d'après l'OMS.....	42
Tableau 3.3 : Interactions médicamenteuses des antituberculeux majeurs d'après l'OMS.....	43
Tableau 5.1 : Répartition des cas des malades durant les années 2015 à 2019	
Tableau 5.2 : Répartition des taux d'incidence de la tuberculose toutes formes confondues par zones géographique.....	60
Tableau 5.3 : Répartition des patients selon le statut bactériologique.....	61
Tableau 5.4 : Répartition des patients selon leur catégorie.....	62
Tableau 5.5 : Répartition des cas de TBEP d'année 2018 selon leurs localisations.....	64
Tableau 5.6 : Répartition des cas de TBEP d'année 2018 selon leurs localisations.....	64
Tableau 5.7 : Répartition des patients selon leur statut évolutif.....	65

Liste des figures

Figure 1.1 : La “phthisis“ des grecs	4
Figure 1.2 : Robert Koch -1882	4
Figure 1.3 : Le bacille de Koch au microscope électronique.....	5
Figure 1.4 : Les plus fréquentes localisations anatomiques de la tuberculose.....	6
Figure 1.5 : Estimation de l’incidence mondiale de la tuberculose par 100 000 habitants.....	8
Figure 1.6 : Incidence annuelle de la tuberculose de l’années 2000-2015.....	9
Figure 1.7 : Composition membranaire de l’enveloppe mycobactérienne.....	11
Figure 1.8: Transmission aérienne du bacille tuberculeux lors de l’émission de gouttelettes de Flugge par un malade tuberculeux bacillifères.....	12
Figure 2.1: Schéma d’un granulome.....	14
Figure 2.12 : Réponse immunitaire à l’infection par le bacille tuberculeux.....	15
Figure 2.3: Formation de la lésion initiale primaire.....	17
Figure 2.4 : Organisation du granulome primaire	18

Figure 3.1 : Pathogenèse de la tuberculose chez l'hôte infecté.....	26
Figure 3.2: Inoculation de la tuberculine par voie intradermique à la face antérieure de l'avant bras.....	31
Figure 3.3 : Caverne.....	31
Figure 3.4 : Miliaire tuberculeuse : multiple petits nodules de 2–3-mm.....	32
Figure 3.5: Infiltrats.....	32
Figure 3.6 : Examen direct avec coloration de Ziehl-Neelsen : mise en évidence de bacilles acido-alcoolo résistants.....	35
Figure 5.1 : Répartition mensuelle des cas de tuberculose toutes formes confondues dans la ville de Sidi-Bel-Abbès d'années 2018, 2019.....	53
Figure 5.2 : Répartition des patients selon le sexe.....	55
Figure 5.3 : Répartition de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire selon les sexes.....	54
Figure 5.4 : Répartition des cas de tuberculose d'année 2018 par tranche d'âge.....	57
Figure 5.5 : Répartition des cas de tuberculose d'année 2019 par tranche d'âge.....	58
Figure 5.6 : Répartition des cas de tuberculose des deux années selon le sexe et la tranche d'âge.....	59
Figure 5.7 : Répartition des cas de tuberculose selon le lieu de début de traitement.....	61
Figure 5.8 : Répartition de la tuberculose en fonction de la localisation.....	63

Tables des matières

Résumé

Abstract

ملخص

Table des matières

List des abréviations

List des figures

List des tableaux

Introduction

Chapitre 1: généralités sur la tuberculose

1.1	Histoire de la tuberculose.....	3
1.2	Définition de la tuberculose.....	4
1.3	Epidémiologie de la tuberculose.....	6
1.3.1	La tuberculose dans le monde.....	6
1.3.2	Cas en Algérie.....	8
1.4	Étiologie de la tuberculose.....	10
1.4.1	Structure d'enveloppe.....	10
1.4.2	Mode de transmission du complexe tuberculosis.....	11
1.4.3	Facteurs de risque.....	12

Chapitre 2: physiopathologie de la tuberculose

2.1	Physiopathologie et réponse immunitaire.....	13
2.1.1	Formation d'un granulome.....	13
2.1.2	Evolution de la nécrose caséuse.....	19
2.2	Types de tuberculose.....	20
2.2.1	Tuberculose pulmonaire.....	20

2.2.2	Tuberculose extra pulmonaire	20
2.2.2.1	Tuberculose de système nerveux central (SNC)	21
A.	Méningite	21
B.	Tuberculomes intracrâniens	21
2.2.2.2	Tuberculose urogénitale	21
A.	Reins, uretères et vessie	22
B.	Tuberculose génitale féminine et infertilité	22
C.	Tuberculoses disséminées	22
2.2.2.3	Tuberculose abdominale	23
A.	Péritonite tuberculeuse	23
B.	Tuberculose gastro-intestinale	23
2.2.2.4	Tuberculose ostéoarticulaire	24
A.	Spondylodiscite tuberculeuse ou Mal de Pott (Tuberculose rachidienne)	24
B.	Ostéo-arthrite tuberculeuse	24
2.2.2.5	Tuberculose ganglionnaire (Les adénites tuberculeuses)	24
2.2.2.6	Atteintes pleurales	25
A.	Pleurite tuberculeuse	25
B.	Empyème tuberculeux	25
2.2.2.7	Péricardite tuberculeuse	25

Chapitre 3: clinique de la tuberculose

3.1	Stades de la maladie	26
3.1.1	Primo-infection	27
3.1.2	Infection latente	27
3.1.3	Maladie active	28
3.2	Forme clinique de la tuberculose	29
3.2.1	Tuberculose miliaire	29
3.2.2	Tuberculose multirésistante	29
3.2.2.1	Les traitements d'une tuberculose multirésistante	30

3.2.2.2	Tuberculose ultrarésistante	30
3.3	Diagnostic de la tuberculose	30
3.3.1	Symptomatologie clinique	30
3.3.1.1	Signes cliniques de tuberculose pulmonaire	30
3.3.1.2	Intradermoréaction à la tuberculine	31
3.3.1.3	Radiographie pulmonaire standard	32
3.3	Diagnostic bactériologique	33
3.3.1	Examen microscopique.....	34
A.	Coloration de Ziehl-Neelsen	34
B.	Coloration à l'auramine (microscopie à fluorescence)	35
3.3.2	Culture	35
3.3.3	Tests de sensibilités	36
3.3.3.1	Méthode Classique.....	36
3.3.3.2	Méthode de biologie moléculaire.....	36
3.4	Résistance de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> aux antituberculeux	37
3.5	Traitement de la tuberculose	38
3.5.1	Traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITBL).....	38
3.5.2	Traitement de la maladie active (tuberculose).....	39
3.5.2.1	Examens préalables au traitement.....	40
a.	Examens biologiques.....	40
b.	Test VIH.....	40
3.5.2.2	Médicaments antituberculeux	40
3.5.3	Effets secondaires et interaction médicamenteuses des antituberculeux:	41
3.5.4	Catégories thérapeutiques et schéma de traitement standard	43
3.6	Prophylaxie	43
3.6.1	Vaccination.....	43
3.6.1.1	Le vaccin actuel	43
3.6.1.2	Vers de nouveaux vaccins.....	45
3.6.2	Programme national de lutte antituberculeuse (PLNAT)	46
3.6.2.1	Pourquoi un programme de lutte contre la tuberculose ?	46
3.6.2.2	Objectifs du programme National Antituberculeux (PLNAT)	47

Chapitre 4: matériel et méthodes

4.1	Objectifs de l'étude	48
4.2	Cadre d'étude	49
4.3	Population d'étude.....	49
4.3.1	Critères d'inclusion	49
4.3.2	Critères de non inclusion	49
4.4	Documents consultés.....	50
4.5	Paramètres étudiés.....	50
4.5.1	Données épidémiologiques	50
4.5.2	Données des examens para cliniques	50
4.5.3	Traitement et évolution	50
4.5.4	Etude statistique	51
4.6	Considérations éthiques.....	51

Chapitre 5: Résultats et Discussion

5.1	Données épidémiologiques	52
5.1.1	Incidence annuelle	52
5.1.2	Incidence mensuelle d'années 2018 et 2019	53
5.1.3	Répartition sexuelle	56
5.1.4	Distribution des cas de TBP et TEP selon le sexe	56
5.1.5	Répartition par groupes d'âge.....	57
5.2	Données para cliniques	59
5.2.1	Lieu de début de traitement	59
5.2.2	Statut bactériologique	60
5.2.3	Catégories de traitement	61
5.3	Données cliniques	61
5.3.1	Répartition de la tuberculose en fonction de la localisation	61
5.3.2	Répartition de la tuberculose extra pulmonaire en fonction de la localisation ..	62
5.4	Evolution du traitement.....	64

Recommandation.....65
Conclusion.....67

Références bibliographiques

Annexes

Introduction

Avec neuf millions de nouveaux cas et deux millions de morts chaque année, la tuberculose est l'une des maladies infectieuses les plus répandues dans le monde et constitue à cet effet un problème de santé publique majeur, particulièrement dans les pays en voie de développement (Mazza-Stalder *et al.*, 2012).

N'importe quel organe peut être atteint par la tuberculose, cependant ce sont les formes pulmonaires qui ont reçu le plus d'attention en raison à la fois de leur rôle dans la propagation de la maladie et de leur fréquence. Ces formes représentent en effet, à elles seules, plus de la moitié des localisations tuberculeuses. Les formes extra pulmonaires, de diagnostic plus difficiles, connaissent cependant un regain d'intérêt en raison d'une augmentation de leur fréquence relative, phénomène mal expliqué mais qui a été observé dans des régions aux contextes épidémiologiques aussi différents que l'Inde, les États-Unis ou l'Union européenne (Ketata *et al.*, 2014).

L'infection par le VIH entraîne une immunodéficience progressive s'accompagnant d'une sensibilité de plus en plus grande aux infections, dont la tuberculose. Cette infection favorise la réactivation d'une infection latente à *M. tuberculosis* vers une TB maladie. Cependant l'infection à *M. tuberculosis* favorise la réplication du VIH et accélère ainsi l'évolution naturelle de l'infection vers une immunodépression (Dagnra *et al.*, 2010).

Grâce à un diagnostic et à un traitement rapides aux antibiotiques de première intention pendant six mois, la plupart des personnes qui développent la tuberculose peuvent être guéries et la transmission ultérieure de l'infection peut être réduite (OMS, 2019).

En 2018, l'Algérie a enregistré 23 078 cas de tuberculose. 7 053 cas de tuberculose pulmonaire, soit 30,6% dont 5 750 cas, sont des cas de tuberculose contagieuse avec une incidence de 13,8 cas pour 100 000 habitants. 16 025 cas de tuberculose extra-pulmonaire, soit 69,4% avec une incidence de 38,4 cas pour 100 000 habitants dont les trois quarts de cas sont répartis seulement entre deux localisations, à savoir entre ganglionnaire et pleurale (INSP, 2019).

Ce présent travail vient pour mettre en lumière la maladie de la tuberculose (transmission et évolution, épidémiologie, diagnostic, traitement et prévention) et également d'avoir un aperçu pratique sur son ampleur et son évolution au cours de ces dernières années dans la ville de Sidi-Bel-Abbès.

Le présent document est constitué de deux grandes parties :

- La première, consacrée à une synthèse bibliographique dans le but est de mieux cerner la maladie de la tuberculose ;
- la deuxième partie ; où nous nous sommes intéressés à une évaluation épidémiologique en se basant sur divers critères (âge, sexe, type de tuberculose, etc.).

Dans ce cas, une étude rétrospective a été réalisée auprès du service de lutte contre de la tuberculose et des maladies respiratoires (S.C.T.M.R) de Sidi-Bel-Abbès dans le but de décrire les aspects épidémiologiques et les aspects évolutifs de la maladie.

Chapitre 1

Généralités sur la tuberculose

1.1	Histoire de la tuberculose	3
1.2	Définition de la tuberculose.....	5
1.3	Epidémiologie de la tuberculose	6
1.4	Étiologie de la tuberculose.....	10

Chapitre 1

Généralités sur la tuberculose

1.1 Histoire de la tuberculose

La tuberculose (TB) a fait des victimes dans une grande partie de l'histoire humaine connue. La paléo-microbiologie a détecté l'agent de la tuberculose dans des squelettes animal et humain ancien de plusieurs milliers d'années (Hershkovitz *et al.*, 2008).

Les techniques moléculaires modernes et le séquençage du génome de plusieurs souches de *M. tuberculosis* (MTB) ont pu donner une estimation plus précise du temps d'origine des mycobactéries. Gutierrez et ses collègues ont obtenu qu'un progéniteur précoce de *M. tuberculosis* était présent en Afrique de l'Est il y a 3 millions d'années (Gutierrez *et al.*, 2005). Des fragments du génome de *M. tuberculosis* ont été détectés chez les momies égyptiennes datant entre 3000 et 2400 avant JC (Zink *et al.*, 2006).

Dans la Grèce antique, la tuberculose était bien connue et s'appelait Phtisis. Hippocrate a décrit cette " Phtisis " comme une maladie mortelle, en particulier chez les jeunes adultes, en définissant avec précision ses symptômes et les lésions qui ont caractérisé les poumons tuberculeux (Barberis *et al.*, 2017).

Les médecins byzantins Aetius d'Amida, Alexandre de Tralles et Paul d'Egine ont décrit les formes pulmonaires et glandulaires de la TB, tandis que dans l'Empire arabe, Avicenne a supposé la nature contagieuse de la maladie (Besciu, 2009)

Au cours de la révolution industrielle, l'épidémie de la tuberculose a atteint son pic en raison des mauvaises conditions (Frith, 2014), et les scientifiques ont commencé à se concentrer davantage sur la pathogenèse de la tuberculose.

En 1865, le docteur français Jean Antoine Villemin a montré que la tuberculose pouvait être transmise d'un animal tuberculeux à un animal en bonne santé dans une expérience d'inoculation (Daniel, 2000).

L'histoire de la tuberculose a été radicalement modifiée, lorsqu'Hermann Heinrich Robert Koch a découvert que le MTB est l'agent infectieux réel de la maladie. Il a également développé la première méthode de coloration pour détecter le MTB, en exploitant la propriété acido-résistante des bacilles. Son annonce de cette découverte séminale le 24 mars 1882 est toujours célébrée comme Journée mondiale de la tuberculose (Khan & Starke, 1995).



Figure 1.1 : La “phthisis” des grecs (Barberis *et al.*, 2017)

1.2 Définition de la tuberculose

La tuberculose est une maladie infectieuse provoquée par des mycobactéries des complexes tuberculosis regroupant comme espèces les plus fréquentes *Mycobacterium tuberculosis*, *M. africanum* et *M. bovis* (Marcel *et al*, 2000).

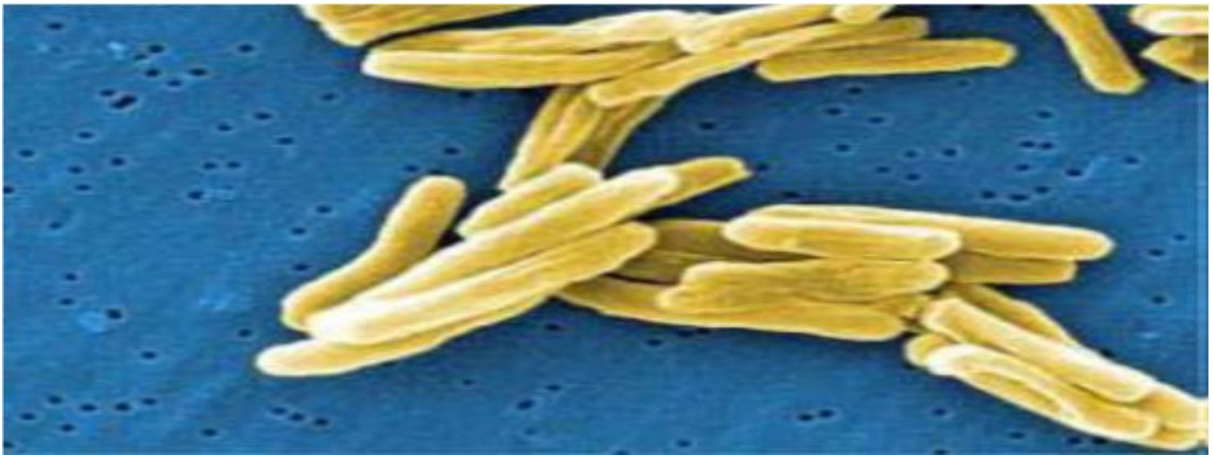


Figure 1.2 : Le bacille de Koch au microscope électronique (Marcel *et al*, 2000)

Les différents types de *Mycobacterium* responsables de la tuberculose humaine sont :

- *M. tuberculosis* : Ces sont les bacilles de Koch BK (*Mycobacterium* humain), agent de la tuberculose, l'infection se fait par voie respiratoire (aérienne) (Mostowy & Behr, 2005)
- *M. Bovis* : Cette bactérie est responsable de la tuberculose bovine, la contamination humain se fait par voie digestive ; l'être humain consomme le lait cru en absence de contrôle de vétérinaire et d'une pasteurisation ou rarement par inhalation respiratoire (tuberculose pulmonaire des bovidés). *M. Bovis* pouvant être pathogène pour tous les mammifères, infecter d'autres animaux tels que le chat, ou le chien. C'est à partir de cette bactérie que la souche atténuée appelée BCG.

- *M. africanum* : C'est un variant d'autre *M. tuberculosis* responsable de 20 à 80 % de la tuberculose humaine. Isolé en Afrique noir, il était localisé dans ce seul continent, actuellement on peut le rencontrer en Europe chez les sujets africains.

Ces bacilles pénètrent habituellement dans le corps humain par inhalation dans les poumons. A partir de la localisation pulmonaire initiale, ils se multiplient et gagnent d'autres parties du corps via le système sanguin, le système lymphatique, les voies aériennes, ou par propagation directe à d'autres organes (Emarson *et al.*, 2000). Il s'agit d'une maladie dont le principal Réservoir et l'agent de transmission est l'homme.

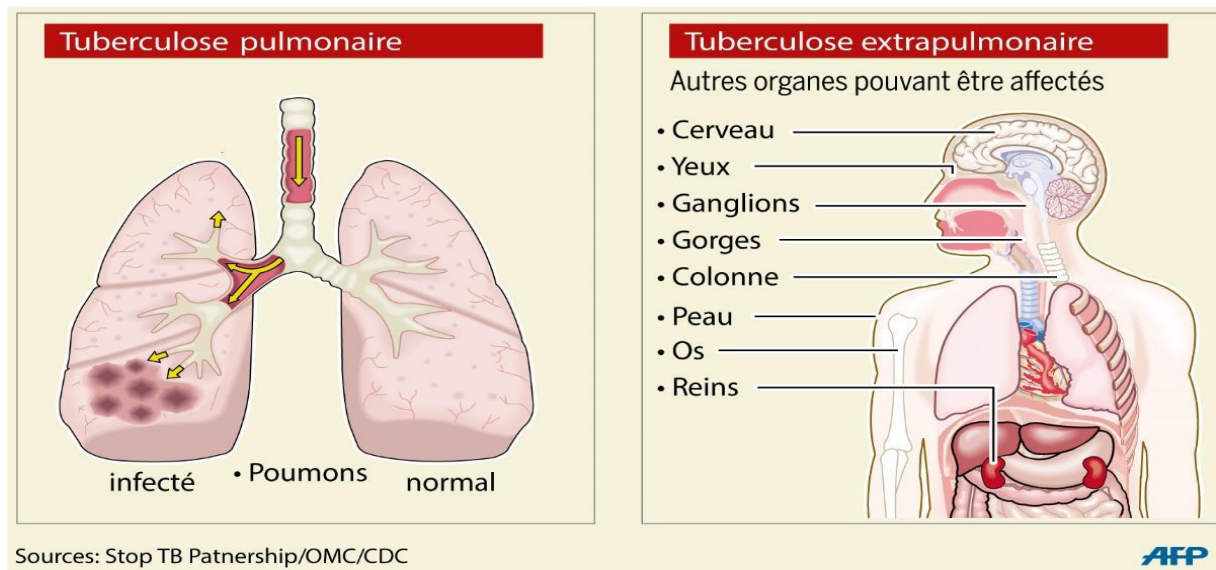


Figure 1.3 : Les plus fréquentes localisations anatomiques de la tuberculose (Santecool, 2017)

1.3 Épidémiologie de la tuberculose

1.3.1 Dans le monde

À l'échelle mondiale, on estime qu'environ 10 millions de personnes (marge d'incertitude : 9,0-11,1 millions) ont contracté la tuberculose en 2018, nombre qui est resté relativement stable au cours des dernières années. La charge de morbidité varie considérablement d'un pays à l'autre, allant de moins de cinq à plus de 500 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, la moyenne mondiale étant d'environ 130 nouveaux cas. Selon les estimations, 1,2 million

de décès dus à la tuberculose (entre 1,1 et 1,3 million) ont été enregistrés chez les VIH-négatifs en 2018 (soit une réduction de 27 % par rapport aux 1,7 million de décès enregistrés en 2000), et 251 000 décès supplémentaires (entre 223 000 et 281 000) chez les VIH-positifs (soit une réduction de 60 % par rapport aux 620 000 décès enregistrés en 2000).

La tuberculose touche les deux sexes dans toutes les tranches d'âge, toutefois la charge est la plus importante chez les hommes (âgés de ≥ 15 ans) qui représentaient 57 % de l'ensemble des cas de tuberculose en 2018. En comparaison, les femmes et les enfants (âgés de < 15 ans) représentaient respectivement 32 % et 11 % des cas. Sur l'ensemble des cas de tuberculose, 8,6 % étaient des personnes vivant avec le VIH.

Au plan géographique, la plupart des cas de tuberculose en 2018 se trouvaient dans les Régions OMS de l'Asie du Sud-Est (44 %), de l'Afrique (24 %) et du Pacifique occidental (18 %), avec des pourcentages plus faibles observés dans les Régions OMS de la Méditerranée orientale (8 %), des Amériques (3 %) et de l'Europe (3 %). Huit pays représentaient les deux tiers du total mondial : l'Inde (27 %), la Chine (9 %), l'Indonésie (8 %), les Philippines (6 %), le Pakistan (6 %), le Nigéria (4 %), le Bangladesh (4 %) et l'Afrique du Sud (3 %). Ces pays et 22 autres pays figurant sur la liste de l'OMS des 30 pays où la charge de la tuberculose est élevée représentaient 87 % des cas dans le monde.

La tuberculose pharmacorésistante demeure une menace pour la santé publique. En 2018, environ un demi-million de nouveaux cas de tuberculose résistante à la rifampicine (dont 78 % de cas de tuberculose multirésistante) ont été enregistrés. Les trois pays représentant la plus grande part de la charge mondiale étaient l'Inde (27 %), la Chine (14 %) et la Fédération de Russie (9 %). À l'échelle mondiale, 3,4 % des nouveaux cas de tuberculose et 18 % des cas déjà traités présentaient une tuberculose multirésistante ou une tuberculose résistante à la rifampicine (TB-MR/TB-RR), les proportions les plus élevées (> 50 % chez les cas déjà traités) étant observées dans les anciens pays soviétiques. (OMS ,2019)

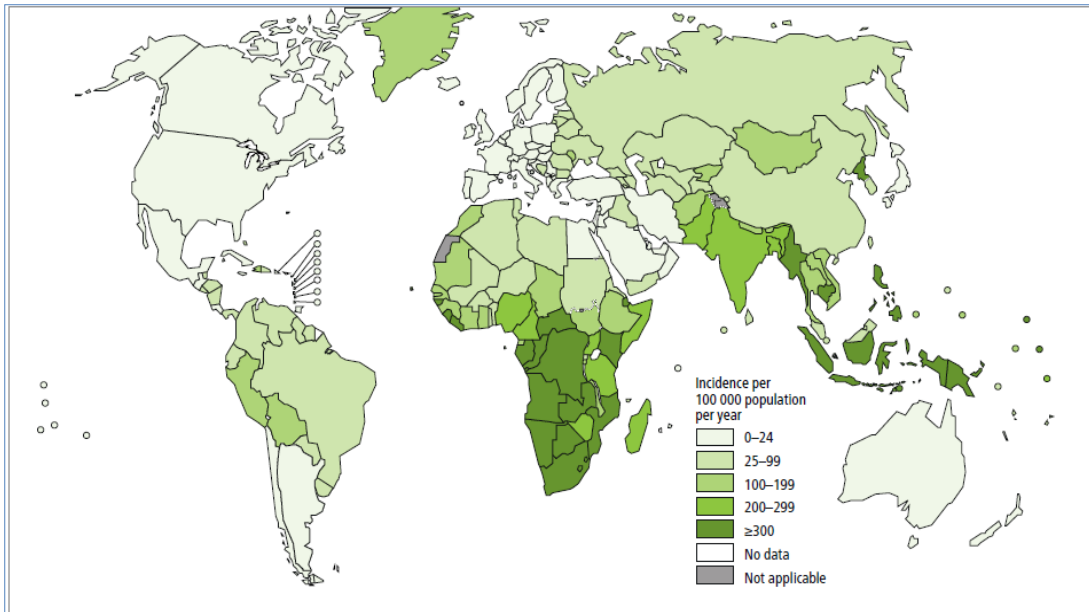


Figure 1.4 : Estimation de l'incidence mondiale de la tuberculose par 100 000 habitants (WHO, 2017)

1.3.2 Cas en Algérie

Selon le Relevé Epidémiologiques Mensuels de l'institut national de santé publique 2015, le taux d'incidence de la tuberculose toutes formes confondues de l'année 2015 a légèrement augmenté, il est passé de 57,41 en 2014 à 59 cas pour 100.000 habitants.

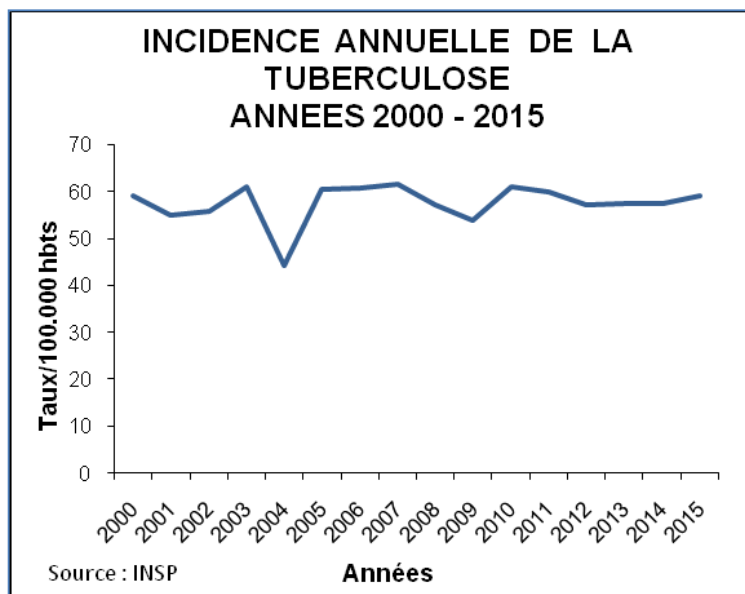


Figure 1.5 : Incidence annuelle de la tuberculose de l'années 2000-2015 (INSP)

Le nombre total de cas de tuberculose déclaré à l'INSP est passé de 22449 en 2014 à 23570 cas en 2015 qui sont répartis comme suit :

- Tuberculose pulmonaire : 8290cas
- Tuberculose extra pulmonaire : 14882 cas
- Double localisation pulmonaire et extra-pulmonaire : 300 cas
- Tuberculose à localisation non précisée : 98 cas.

Selon l'organisation national de la santé le taux d'incidence de la tuberculose toutes formes confondues de l'année 2018 est 69 par 100.000 habitants.

La répartition par sexe montre une prédominance masculine 59%. Le nombre totale des nouveaux cas et rechutes est 23465 dont 86% sont confirmés par diagnostic bactériologique.

Tableau 1.1 : Estimations de la charge de la TB et de la TB-MR (OMS ,2020)

Taux Estimations de la charge de TB°, 2018	Nombre (en milliers) (pour 100 000 habitants)	
Incidence totale de la TB	29 (22–37)	69 (53–88)
Incidence de la TB chez les VIH positives	0.26 (0.15–0.4)	0.62 (0.36–0.95)
Incidence de TB-MR/RR ^{oo}	0.78 (0.35–1.4)	1.8 (0.83–3.3)
Mortalité de la TB chez les VIH négatives	3.2 (2.1–4.6)	7.6 (4.9–11)
Mortalité de la TB chez les VIH positives	0.053 (0.028–0.085)	0.13 (0.07–0.2)
Notification des cas de tuberculose, 2018		
Total des nouveaux cas et rechutes	23 465	
- % testés en utilisant un test de diagnostic rapide lors du diagnostic		
- % dont le statut VIH est connu		
- % pulmonaires	32%	
- % confirmés bactériologique ment ^{ooo}	86%	
- % enfants âgés de 0 à 14 ans	1%	
- % femmes	40%	
- % hommes	59%	
Total des cas déclarés	23 590	

1.4 Étiologie de la tuberculose

M. tuberculosis se multiplie plus lentement que la majorité des bactéries, c'est pourquoi l'évolution de la TB est plus lente (la maladie se déclare des semaines voire des mois ou des années après l'infection) que celle de la plupart des autres infections bactériennes. *M. tuberculosis* est une bactérie aérobic stricte ; elle se multiplie mieux dans les tissus pulmonaires (en particulier au niveau de l'apex où les concentrations en oxygène sont élevées) que dans les organes plus profonds (Marcel *et al*, 2000).

1.4.1 Structure de l'enveloppe

L'enveloppe cellulaire de *Mycobacterium tuberculosis* diffère substantiellement des parois cellulaires des bactéries Gram-négatives et Gram-positives. Cette structure de paroi cellulaire particulière explique sa faible perméabilité inhabituelle et sa résistance aux antibiotiques courants. Le composant structural constitue d'un réseau réticulé de PG (peptidoglycane) dans lequel certains des résidus d'acide muramique sont remplacés par un complexe de polysaccharides, AG (arabinogalactane). Ce dernier est attaché au PG par l'intermédiaire d'une seule unité de liaison, et à son tour est acylé à son extrémité distale à PG avec des acides mycoliques. Le complexe entier *tuberculosis* et d'autres mycobactéries (Dover *et al.*, 2004). est abrégé en mAGP (mycolyl-arabinogalactane-peptidoglycane) est essentiel à la viabilité de *M.*

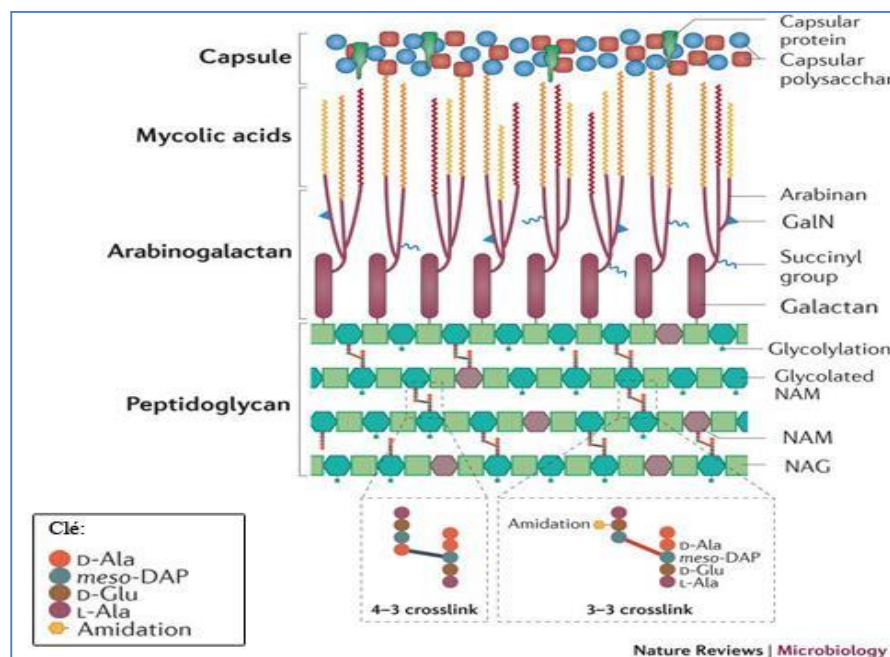


Figure 1.6 : Composition membranaire de l'enveloppe mycobactérienne (Shaikh & Sawarkar, 2017)

1.4.2 Mode de transmission du complexe tuberculosis

A l'exception de *M. bovis* qui peut-être transmittre par ingestion de produits laitiers contaminés, la transmission de *M. tuberculosis* et de son variant africain *M. africanum* est aérienne ce qui explique qu'environ 80% des cas de TB sont des formes pulmonaires.

A l'occasion de la toux, de la parole et de l'éternuement, le malade ayant une tuberculose pulmonaire Excavée, (malade bacillifères ou malade contagieux émet des microgouttelettes de Mucus (gouttelettes de Flugge) qui contiennent des bacilles tuberculeux (1 à 3 bacilles/gouttelette) (Figure 1.8). Ces microgouttelettes se dessèchent très rapidement → noyaux de condensation (droplets nucléide Wells). Les droplets nuclei sont capables de rester en suspension dans l'air pendant plusieurs heures (Environ 6 heures) et, sont inhalés par les sujets en contact avec la source d'infection. Les droplets-nucléé les plus petites (1-3 µm de diamètre) ne sont pas éliminées par le tapis muco-ciliaire et traversent l'appareil respiratoire, les bacilles atteignent ainsi l'alvéole pulmonaire ou ils seront phagocytés par les cellules immunitaire. (Freney *et al.*, 1992).

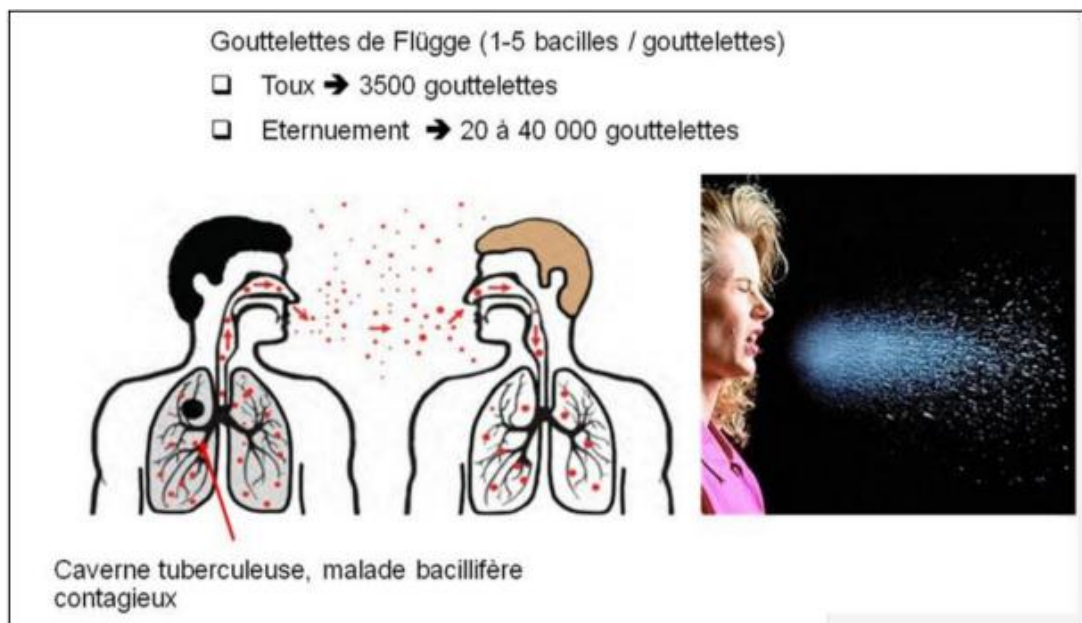


Figure 1.7 : Transmission aérienne du bacille tuberculeux lors de l'émission de gouttelettes de Flugge par un malade tuberculeux bacillifères (Freney *et al.*, 1992)

1.4.3 Facteurs de risque

Le risque de TB est particulièrement élevé si l'individu est immunodéprimé (**Long & Ellis, 2007**).

Morán-Mendoza et al., 2010 ont signalé plusieurs autres facteurs de risque de développement d'une TB comprenant un contact étroit avec des personnes contagieuses, surtout quand de nombreux bacilles sont présents dans leurs expectorations, la silicose, les maladies malignes, le diabète sucré et l'insuffisance rénale chronique ; d'autres facteurs en relation avec la pauvreté, comme l'alcoolisme, l'utilisation de drogues par injection et la malnutrition.

Chapitre 2

Physiopathologie de la tuberculose

2.1	Physiopathologie et réponse immunitaire.....	14
2.2	Les types de tuberculose.....	20

Chapitre 2

Physiopathologie de la tuberculose

2.1 Physiopathologie et réponse immunitaire

2.1.1 Formation d'un granulome

Une fois que le bacille tuberculeux inhalé, a atteint les alvéoles, il est reconnu grâce à des constituants de sa paroi et est phagocyté par différentes cellules immunitaires : les macrophages alvéolaires, les cellules dendritiques qui sont des cellules présentatrices d'antigène et les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules constituent la 1ère barrière de défense non spécifique (immunité innée). Le bacille tuberculeux a des facteurs de virulence qui lui permettent de survivre dans les cellules phagocytaires.

Dans un premier temps, les mycobactéries phagocytées par les macrophages résistent à leur activité bactéricide et s'y multiplient. De nouveaux macrophages arrivent et forment une palissade qui entoure le foyer infectieux. Ces macrophages donnant l'aspect d'un épithélium sont appelés cellules épithélioïdes. Certains de ces macrophages fusionnent et donnent des cellules géantes multinucléées, appelées cellules de Langhans. Des lymphocytes se fixent en périphérie à cet ensemble.

Le centre du granulome est occupé par un produit de nécrose appelé le caséum à cause de son aspect (aspect de fromage blanc caillé).

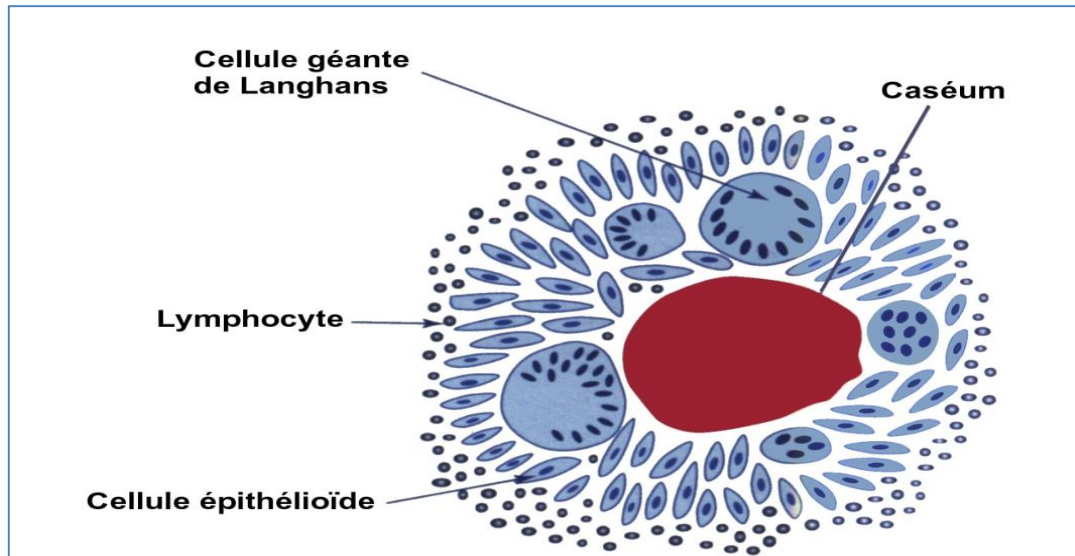


Figure 2.1 : Schéma d'un granulome (Ayadi, 2012)

Quand les phénomènes de défense cellulaire évoluent normalement, le caséum est solide, de pH acide, l'oxygène n'y pénètre pas. Dans cet état le caséum emprisonne les mycobactéries tuberculeuses, les conditions sont défavorables à leur multiplication et elles y meurent en grand nombre. Chez certains sujets, toutes les mycobactéries sont détruites et ils sont guéris. Chez d'autres, quelques bacilles, appelés bacilles quiescents, survivent et peuvent être à l'origine de tuberculoses tardives survenant lorsque la qualité des défenses immunitaires diminue.

Une autre caractéristique du bacille de la tuberculose est de retarder la mise en place de l'immunité spécifique (immunité adaptative) qui, dans le cadre de la tuberculose, est essentiellement une réponse de type cellulaire. Les lymphocytes T CD4+ et 3 cytokines et/ou interleukines : Tumor Necrosis Factor α (TNF α), Interféron γ (IFN γ) et l'interleukine 12 (IL12) sont des acteurs majeurs pour contrôler l'infection tuberculeuse. Ainsi, les pathologies diminuant le taux de LT CD4+ (infection par le VIH), le taux de TNF α (traitement par anti-TNF α de pathologies auto-immunes) augmentent considérablement le risque de développer une tuberculose. (UMVF, 2013)

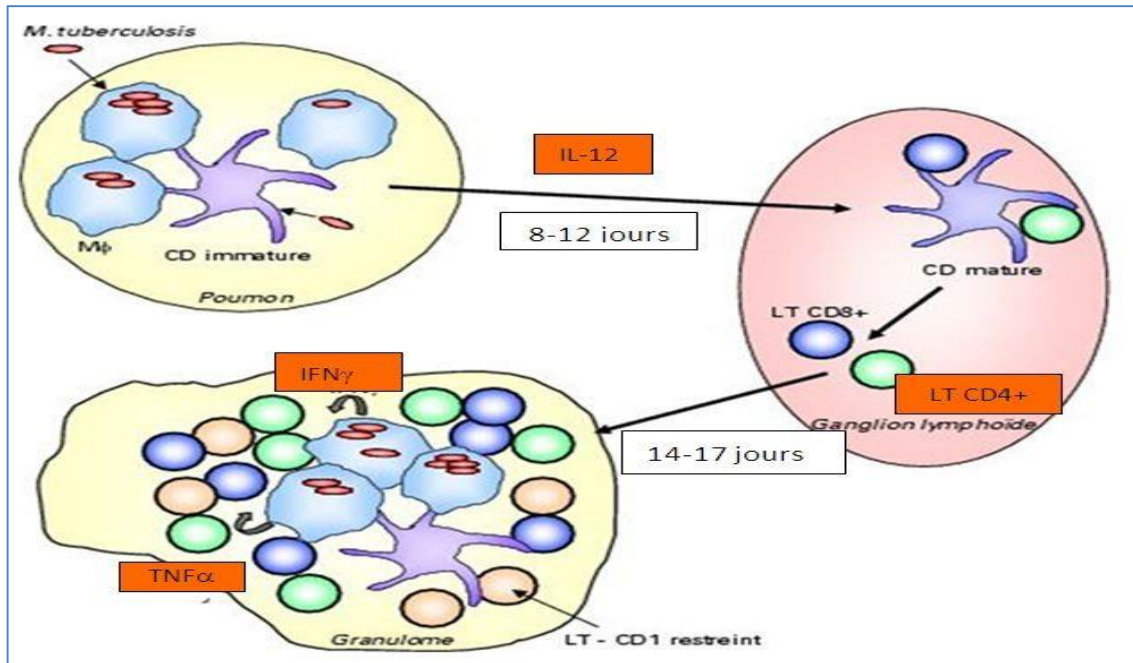


Figure 2.2 : Réponse immunitaire à l'infection par le MTB (Herrmann *et al.* 2006)

CD4+ : cluster de différenciation 4 ; CD8+ : cluster de différenciation 8

La réponse immunitaire à l'infection par le bacille tuberculeux. Circulation du bacille tuberculeux du poumon vers le ganglion relais par l'intermédiaire des cellules dendritiques (migration sous la dépendance de l'IL12) → différenciation des LT naïfs en LT CD4+ et CD8+ qui rejoignent la lésion pulmonaire initiale pour participer à la formation du granulome. La migration des cellules dendritiques (CD) infectées par le bacille tuberculeux (cellule dendritique activée) vers le ganglion relais n'apparaît qu'au bout d'une dizaine de jours après l'inoculation. Les cellules dendritiques activées participent à la maturation des lymphocytes T (LT) naïfs du ganglion en CD4+ et CD8+. Là encore, l'induction de la réponse immunitaire à médiation cellulaire est retardée (délai de maturation 15 jours environ).

En gagnant les ganglions lymphatiques, les cellules dendritiques ayant phagocytés le bacille tuberculeux, participent à sa dissémination par voie lymphatique au même titre que les polynucléaires neutrophiles le font par voie sanguine. Cette dissémination est à l'origine des formes extra-pulmonaires voire disséminée de la TB et est favorisée par l'immunodépression (Herrmann *et al.* 2006).

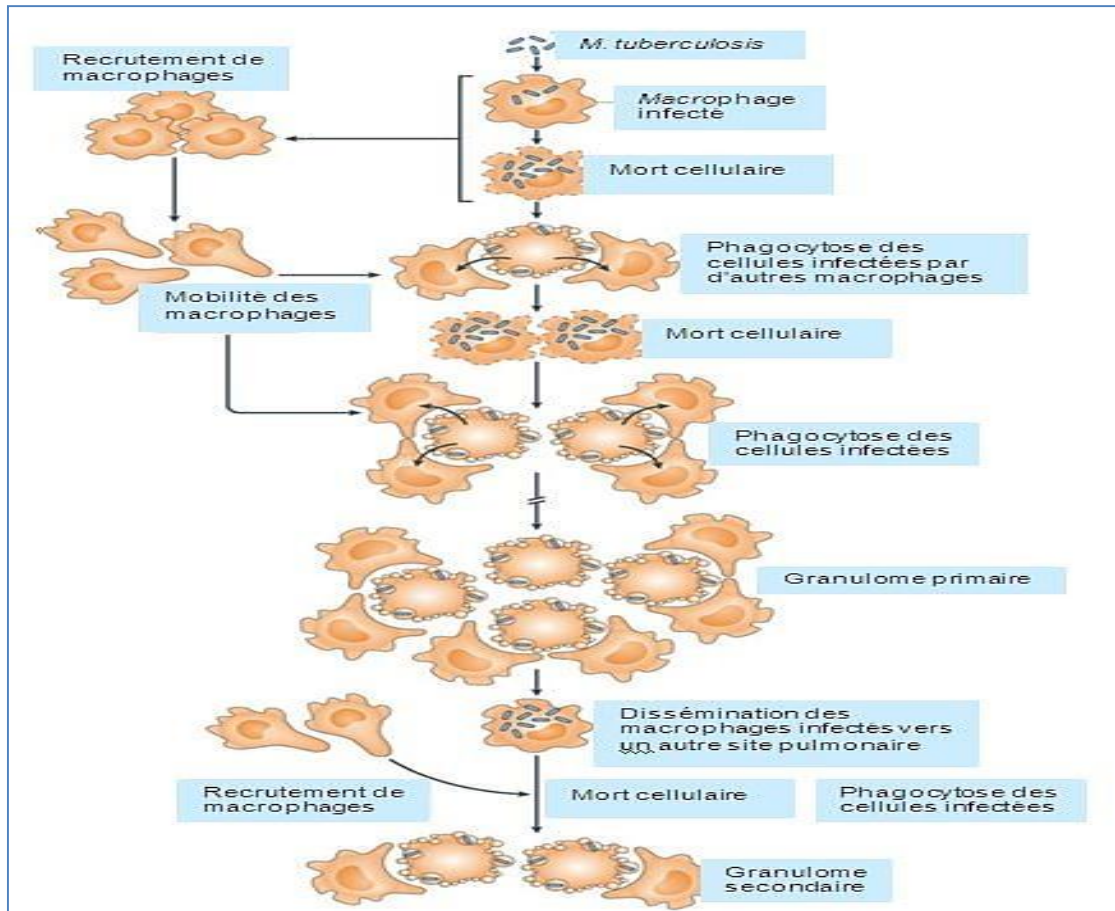


Figure 2.3 : Formation de la lésion initiale primaire (Ramakrishnan, 2009)

La multiplication du bacille au sein des cellules phagocytaires aboutit à la mort de ces cellules qui sont phagocytées par de nouveaux macrophages qui ont été recrutés au site de l'infection. Cette succession de cycles de multiplication intracellulaire du bacille tuberculeux et de mort cellulaire aboutit à la formation d'une lésion initiale pulmonaire (granulome primaire). Des macrophages infectés vont essaimer du granulome primaire pour donner des granulomes secondaires.

L'infiltration tardive (4 à 6 semaines après l'inoculation) du granulome primaire par les CD4+ et CD8+ va aboutir à la formation d'un granulome plus large et plus organisé pour contenir l'infection (Figure 2.3). L'induction de la réponse immunitaire cellulaire est contemporaine de

l'apparition de la nécrose caséuse qui est très évocatrice d'une infection par le bacille de la tuberculose sur les coupes histologiques (Ramakrishnan, 2009).

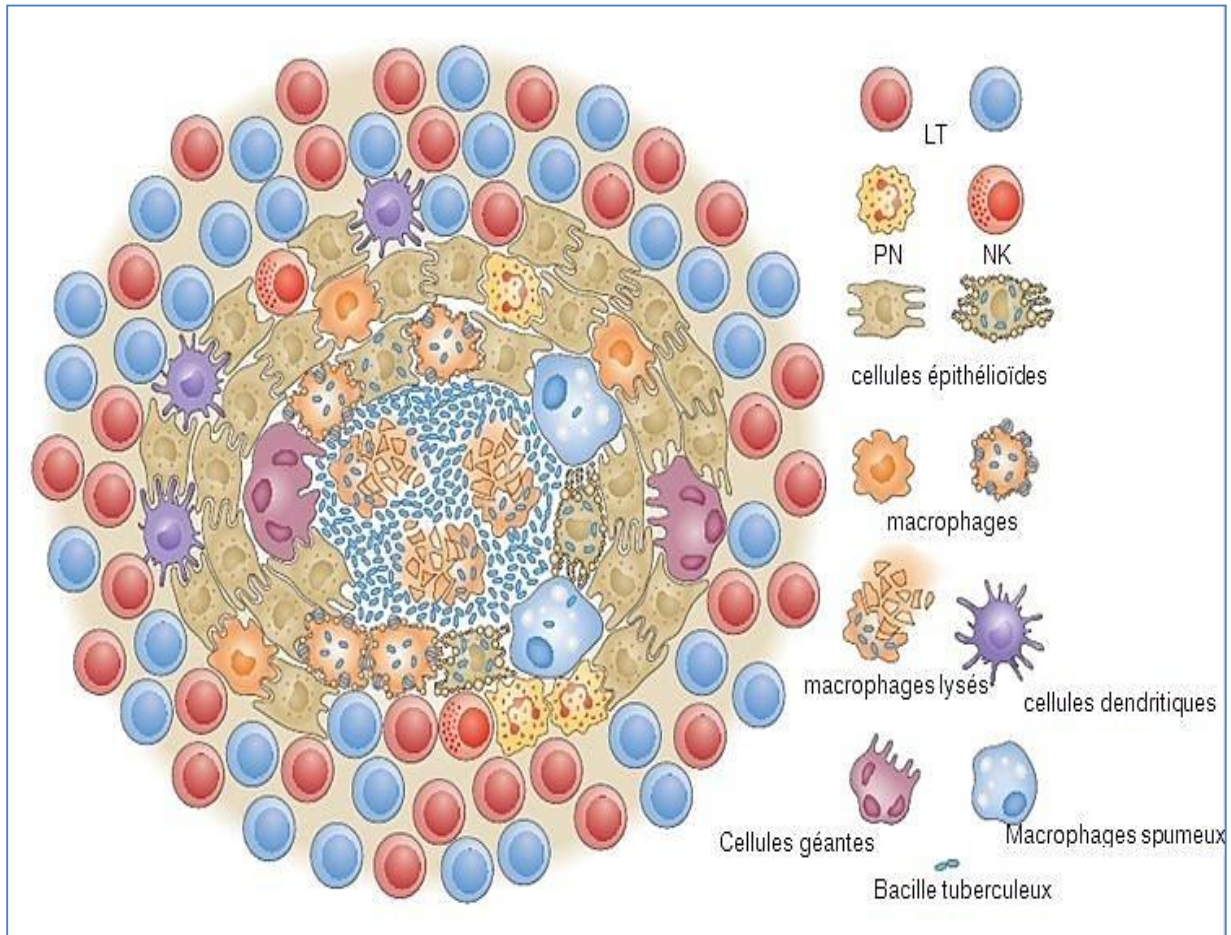


Figure 2.4 : Organisation du granulome primaire (Ramakrishnan, 2009)

Au centre : les macrophages, cellules épithélioïdes (macrophages activés sécrétant de cytokines et d'enzymes), macrophages différenciés en cellules géantes multinucléées ou cellules de Langhans, qui correspondent à la fusion de cellules épithélioïdes et de macrophages), macrophages spumeux (chargés de vacuoles lipidiques) qui sont au bord du foyer de nécrose caséuse. Des bacilles tuberculeux sont présents dans la nécrose caséuse (Figure 6) mais, leur métabolisme est ralenti (phase de dormance). D'autres cellules sont présentes dans le granulome, les polynucléaires neutrophiles (PN), des cellules dendritiques, des cellules natural killer (NK). En périphérie : couronne de lymphocytes CD4+ et CD8+ et de fibroblastes qui forment une sorte de capsule.

Cette zone est beaucoup mieux oxygénée → multiplication active du bacille tuberculeux en périphérie du granulome.

2.1.2 Evolution de la nécrose caséuse

Dans 90 % des cas, l'infection est maîtrisée par la réaction immunitaire de l'individu. Les petits foyers de nécrose caséuse s'entourent de sclérose progressivement, le nombre de bacilles décroît et le foyer se calcifie (calcifications parfois visibles à la radiographie). Les foyers de plus grande taille peuvent persister des années, voire même toute la vie. Les bacilles dans ces foyers persistent mais ne se multiplient pas activement. Ils ont un métabolisme ralenti (bacilles dormants). On parle d'infection tuberculeuse latente.

Dans les 10 % de cas restant, l'infection n'est pas maîtrisée et le bacille continue de se multiplier → phase de progression rapide vers la maladie tuberculeuse immédiatement après l'infection ou au contraire après une phase de latence qui peut durer plusieurs années. On estime que le risque cumulé de développer une TB maladie est de 10% sur toute une vie. La moitié des cas de TB maladie surviennent dans les 2 ans qui suivent le comptage. Les personnes immunodéprimées sont plus à risque de développer une TB maladie. (UMVF ,2013)

2.2 Types de tuberculose

La tuberculose est une maladie infectieuse représentée par deux formes :

2.2.1 Tuberculose pulmonaire

C'est la forme la plus contagieuse, et la plus fréquente de la tuberculose vue le mode de transmission. Comme son nom l'indique, elle touche généralement les poumons et peut même se disséminer en gagnant d'autres organes du corps humain et engendre d'autres formes de la tuberculose. (Ait-khaled *et al.*, 2010)

2.2.2 Tuberculose extra pulmonaire

N'importe quel organe peut être atteint par la tuberculose, mais ce sont les formes pulmonaires qui ont reçu le plus d'attention en raison à la fois de leur rôle dans la propagation de la maladie et de leur fréquence. Elles représentent en effet, à elles seules, plus de la moitié des localisations tuberculeuses. La tuberculose extra pulmonaire (TEP) représente un groupe de pathologies très diverses, les formes ganglionnaires et pleurales étant les plus fréquentes, suivies par les formes ostéo-articulaires et uro-génitales (Peto *et al.*, 2006; Solovic *et al.*, 2013; Fiske *et al.*, 2010).

Les facteurs de risque connus de tuberculose (immunodépression, diabète, malnutrition, etc.) sont communs aux formes pulmonaires et extra pulmonaires de la maladie, à l'exception de l'éthylisme, qui ne semble pas augmenter le risque de TEP (Peto *et al.*, 2006); (Yang *et al.*, 2004). Il a été clairement établi que les femmes développent plus volontiers des formes extra pulmonaires de tuberculose que les hommes (Forssohm *et al.*, 2008), constatation qui n'a reçu, à ce jour, aucune explication valable.

Les TEP sont particulièrement fréquentes chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Fiske *et al.*, 2010), chez qui elles surviennent

habituellement dans le cadre d'une tuberculose disséminée avec localisations pulmonaires et extra pulmonaires concomitantes (Peto *et al.*,2006) .

2.2.2.1 Tuberculose de système nerveux central (SNC)

L'atteinte du système nerveux central est peu fréquente mais revêt une importance particulière en raison de sa gravité. Dans les pays à prévalence élevée de tuberculose, elle s'observe surtout chez le petit enfant, les localisations neuroméningées se manifestant le plus souvent durant l'année qui suit la primo-infection (Thwaites *et al.*, 2004). À l'inverse, dans les pays à faible prévalence, elle s'observe plutôt chez l'adulte dans un contexte d'immigration récente ou d'immunodépression. La méningite tuberculeuse et le tuberculome intracrânien sont les formes les plus fréquemment observées de tuberculose du système nerveux central.

A. Méningite

L'atteinte méningée se présente classiquement avec un tableau clinique associant fièvre, fatigue, baisse de l'état général, myalgies, et céphalées quelques semaines avant l'apparition d'une irritation méningée (Thwaites *et al.*, 2005).

B. Tuberculomes intracrâniens

Les tuberculomes sont des masses granulomateuses avasculaires avec un centre nécrotique (caséum) qui mesurent le plus souvent entre 2 et 8 cm, entourées de tissu cérébral normal avec un œdème périlésionnel. Les patients peuvent se présenter avec de la fièvre, des céphalées, des vomissements, des déficits neurologiques focaux et un œdème papillaire. L'expression clinique peut cependant rester très discrète (Thwaites *et al.*, 2004).

2.2.2.2 Tuberculose urogénitale

La tuberculose uro-génitale survient généralement à l'âge adulte, la maladie se déclarant habituellement 15 à 20 ans après la primo-infection. Les hommes sont deux fois plus atteints que les femmes (Figueiredo *et al.*,2008).

A. Reins, uretères et vessie

Après ensemencement par voie hématogène, le plus souvent à partir d'un foyer pulmonaire, le BK se fixe au niveau des deux reins, préférentiellement à la jonction cortico-médullaire et dans les capillaires péri-glomérulaires. L'infection se développe habituellement au niveau d'un seul rein et se propage par voie canalaire pour atteindre le bassinet, l'uretère, la vessie et l'urètre. La tuberculose urogénitale, chez l'homme, peut atteindre les deux reins, les uretères, la vessie, la prostate, les canaux déférents, l'épididyme et les testicules ; chez la femme, l'atteinte la plus fréquente est la salpingite. (*Mazza-Stalder et al.,2012*)

B. Tuberculose génitale féminine et infertilité

Chez 94 % de femmes souffrant d'une TB génitale, les trompes de Fallope sont atteintes, et ce presque toujours bilatéralement. La voie de dissémination est hématogène. La présentation clinique est souvent asymptomatique et découverte lors d'investigations gynécologiques liées à une infertilité. La salpingite tuberculeuse entraîne une stérilité chez 44 à 73 % des femmes affectées (*Wise & Shteynshlyuger , 2008*)

C. Tuberculoses disséminées

Il y a de plus en plus d'évidence qu'il existe une relation entre l'expression phénotypique de la tuberculose et le système immunitaire de l'hôte. Ainsi, le Toll like receptor 2 (TLR2) permet la reconnaissance de *M. tuberculosis* et déclenche l'unité innée en réponse à l'infection mycobactérienne. Des auteurs vietnamiens ont récemment montré une association entre la présence d'une mutation de ce récepteur (TLR2 snp 597 C) et la survenue d'une tuberculose disséminée avec atteinte méningée (TBM) par opposition à des individus n'ayant pas cette mutation et qui n'avaient qu'une atteinte pulmonaire localisée. D'autres mutations qui prédisposent à la réactivation des tuberculoses ont été rapportées. Ces gènes sont bien décrits en tant qu'éléments clés dans l'amplification de l'immunité cellulaire : la chémokine « macrophage chemotactic protein 1 » MCP1 ; les récepteurs pour le interféron gamma, l'interleukine 12 et d'autres encore (*Thwaites et al.,2004*)

2.2.2.3 Tuberculose abdominale

La tuberculose abdominale, qui représente environ 10 % des TEP, concerne surtout le péritoine et l'intestin. Les atteintes des viscères pleins, foie, rate, pancréas et surrénales, s'observent plutôt au cours des miliaires tuberculeuses. La contamination de l'abdomen peut se faire par la déglutition d'expectorations contenant du BK, une dissémination hématogène, ou l'ingestion de produits laitiers souillés. Enfin, une contamination du péritoine par contiguïté à partir des ganglions ou des organes génitaux est possible. La tuberculose abdominale atteint le plus souvent l'adulte entre l'âge de 35 et 45 ans, sans prédominance de sexe. On retrouve une atteinte pulmonaire associée dans environ la moitié des cas (Kapoor, 1998).

A. Péritonite tuberculeuse

La péritonite tuberculeuse est l'atteinte abdominale la plus fréquente. Elle résulte soit de la réactivation d'une TB latente suite à la dissémination hématogène d'un foyer pulmonaire, soit de la rupture d'un ganglion mésentérique, soit encore de l'extension d'une infection urogénitale ou intestinale. Le tableau clinique associe des douleurs abdominales diffuses et une ascite lymphocytaire. Elle est particulièrement fréquente en cas de cirrhose hépatique ou d'insuffisance rénale traitée par dialyse péritonéale (Al Shohaib, 2000).

B. Tuberculose gastro-intestinale

La tuberculose peut intéresser toutes les portions du tube digestif, mais elle siège préférentiellement au niveau de la région iléo-cæcale, probablement en raison de la richesse en tissu lymphatique, de la stase physiologique et de la réduction de l'activité digestive qui caractérisent cette région (Sharma & Bhatia, 2004). Les lésions sont de trois types : ulcéreux, hypertrophique ou ulcéro-hypertrophique. Les signes cliniques, douleurs abdominales, anorexie, vomissements, ne sont pas spécifiques et ce sont les explorations radiologiques (opacifications barytées et tomodensitométrie abdominale) qui orientent vers le diagnostic de tuberculose intestinale (Engin *et al.*, 2000)

2.2.2.4 Tuberculose ostéoarticulaire

A. Spondylodiscite tuberculeuse ou Mal de Pott (Tuberculose rachidienne)

L'infection atteint initialement le corps vertébral par voie hématogène puis s'étend au disque vertébral et à la vertèbre adjacente. Elle atteint avec prédilection les régions thoraciques basse et lombaire haute (Pertuiset, 2010). La maladie est habituellement révélée par des douleurs rachidiennes d'allure mécanique au début puis progressivement de type inflammatoire, et accompagnées de symptômes généraux (fièvre, asthénie, perte de poids et sueurs nocturnes)

B. Ostéo-arthrite tuberculeuse

Les ostéo-arthrites tuberculeuses sont typiquement mono- articulaires, atteignant préférentiellement les grosses articulations portantes, hanche et genou le plus souvent (Ludwig & Lazarus , 2007).

2.2.2.5 Tuberculose ganglionnaire (Les adénites tuberculeuses)

Les ganglions cervicaux sont, de loin, les plus fréquemment atteints, suivis par les ganglions médiastinaux, axillaires, inguinaux, épitrochléens et mésentériques (Lanoix *et al.*, 2011). À un stade précoce, les adénopathies tuberculeuses sont indolores, fermes et mobiles par rapport aux plans profonds et superficiels. Au bout de quelques semaines, elles se ramollissent puis se fistulisent parfois à la peau. Elles peuvent être uniques ou multiples, confluent parfois pour former une masse volumineuse, rougeâtre, fistulisée, réalisant un tableau historique d'écrouelles.

La tuberculose ganglionnaire chez les patients séropositifs pour le VIH est caractérisée par des formes plus disséminées avec atteintes ganglionnaires profondes, abdominales en particulier, qui sont à différencier de celles que l'on observe au cours du syndrome de lymphadénopathies généralisées persistantes (Bem *et al.*, 1997).

2.2.2.6 Atteintes pleurales

A. Pleurite tuberculeuse

Les pleurésies tuberculeuses sont, avec les tuberculoses ganglionnaires, les formes les plus fréquentes de TEP. Elles peuvent apparaître dans les mois qui suivent une primo- infection ou tardivement, lors d'une réactivation, et sont, dans ce cas, souvent satellites d'une atteinte pulmonaire (Park *et al.*, 2003) . La contamination de la plèvre est secondaire à la rupture dans la cavité pleurale d'un foyer caséux pulmonaire ou d'une adénopathie, ou encore à une dissémination hémotogène. Cliniquement, le début est habituellement aigu, avec fièvre, toux et douleurs latérothoraciques.

B. Empyème tuberculeux

Il s'agit d'un processus infectieux actif et chronique de l'espace pleural qui est fortement bacillifère. L'« empyema necessitatis » est une complication rare de l'empyème tuberculeux : le matériel caséux provenant de la plèvre fistulise à la peau. Plus rarement, le contenu caséux peut se drainer vers l'œsophage, la colonne vertébrale, le tissu cellulaire sous- cutané para-vertébral, le rétropéritoine ou le péricarde (Malhotra *et al.*, 2007).

2.2.2.7 Péricardite tuberculeuse

La présentation clinique associe un syndrome fébrile insidieux à des signes de péricardite ou de tamponnade cardiaque. Il n'est pas rare que les patients présentent un épanchement pleural tuberculeux concomitant (Cherian, 2004).

Chapitre 3

Clinique de la tuberculose

3.1	Les stades de la maladie	26
3.2	Forme clinique de la tuberculose	29
3.3	Diagnostic bactériologique.....	33
3.4	Résistance de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> aux antituberculeux.....	37
3.5	Traitement de la tuberculose.....	38
3.6	Prophylaxie.....	43

Chapitre 3

Clinique de la tuberculose

3.1 Stades de la maladie

Dans la plupart des maladies infectieuses (telles que l'angine à streptocoque ou la pneumonie), la maladie se déclare une fois que la bactérie a pénétré dans l'organisme du patient, qui en présente les symptômes dans un délai de 1 à 2 semaines. La tuberculose ne suit pas ce modèle.

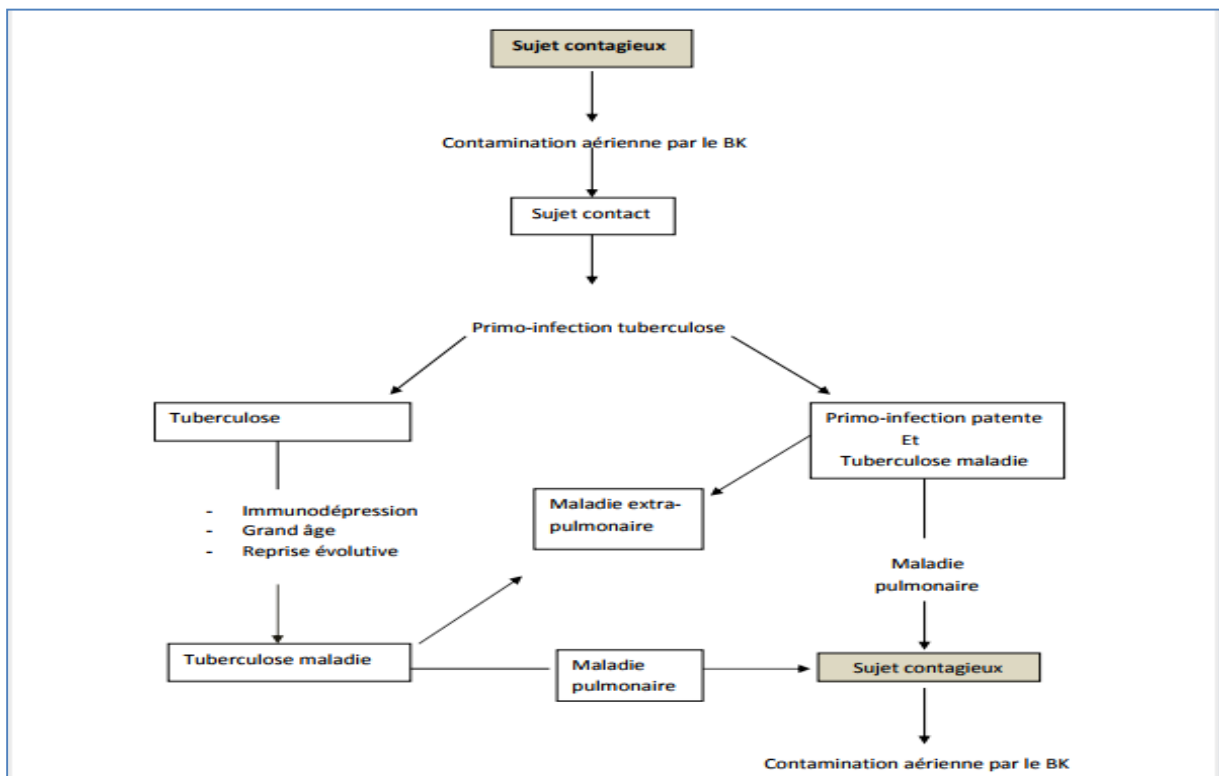


Figure 3.1 : Pathogenèse de la tuberculose chez l'hôte infecté (Source référentiel ECN de pneumologie (CEP) ,2018)

La tuberculose se déroule par phases :

- Primo-infection
- Infection latente
- Maladie active

3.1.1 Primo-infection

Au cours des premières semaines de l'infection, les bactéries peuvent migrer des poumons vers les ganglions avoisinants qui drainent les poumons. Ces ganglions lymphatiques sont situés juste à l'extérieur des poumons à l'endroit où les bronches pénètrent dans les poumons. Chez la plupart des personnes infectées, l'infection ne va pas plus loin, la bactérie devient inactive (latente) et ne provoque aucun symptôme. Cependant, les enfants très jeunes (qui ont des défenses plus faibles contre les infections) et les personnes qui ont un système immunitaire affaibli peuvent développer une pneumonie et/ou une tuberculose qui touchent d'autres parties de l'organisme (tuberculose extra pulmonaire). En outre, chez les jeunes enfants, les ganglions affectés peuvent devenir suffisamment gros pour comprimer les bronches et provoquer des symptômes. D'ordinaire, l'infection n'est pas contagieuse lors de la phase de primo-infection **(Hussaini et al., 2012)**.

3.1.2 Infection latente

Pendant la phase d'infection latente, les bactéries sont vivantes, mais elles sont inactives à l'intérieur de macrophages pendant de nombreuses années. L'organisme enferme les bactéries à l'intérieur de groupes de cellules, ce qui forme de minuscules cicatrices. Dans 90 à 95 % des cas, ces bactéries ne poseront aucun problème dans le futur. L'infection n'est pas contagieuse lors de la phase d'infection latente **(Hussaini et al., 2012)**.

3.1.3 Maladie active

Chez près de 5 à 10 % des personnes infectées, le bacille dormant de la tuberculose finit par commencer à se multiplier et déclenche la maladie active. À ce stade, les patients infectés deviennent réellement malades et peuvent transmettre la maladie. Plus de la moitié du temps, les bactéries dormantes sont réactivées dans les 2 premières années suivant la primo-infection, mais elles peuvent rester inactives très longtemps, même pendant des décennies (**Anane, 2003**).

En général, les médecins ne savent pas pourquoi le bacille dormant est réactivé, mais la réactivation est plus susceptible de se produire lorsque le système immunitaire de la personne est affaibli, par exemple, pour les raisons suivantes :

- Âge très avancé ;
- Infection par le VIH ;
- Utilisation de corticoïdes ;
- Utilisation de nouveaux médicaments anti-inflammatoires sur ordonnance comme l'adalimumab, l'étanercept et l'infliximab (**Anane, 2003**).

D'autres affections qui favorisent la réactivation comprennent :

- Diabète
- Cancer de la tête et du cou
- Intervention chirurgicale pour retirer une partie ou l'ensemble de l'estomac
- Problèmes rénaux chroniques graves
- Tabagisme
- Perte de poids importante

Comme beaucoup de maladies infectieuses, la tuberculose se propage très rapidement et elle est beaucoup plus dangereuse pour les personnes ayant un déficit du système immunitaire. Chez de tels patients, la tuberculose peut être fatale (**Anane, 2003**).

3.2 Forme clinique de la tuberculose

3.2.1 Tuberculose miliaire

Peut affecter un ou plusieurs organes ou se propager dans tout l'organisme. Les poumons, le foie et la moelle osseuse sont le plus souvent touchés, mais tous les organes sont susceptibles d'être affectés, même les tissus qui recouvrent le cerveau et la moelle épinière (méninges) et la membrane à deux feuillets qui enveloppe le cœur (péricarde).

La tuberculose miliaire se développe le plus souvent chez les personnes suivantes :

- Les enfants âgés de moins de 4 ans
- Personnes dont le système immunitaire est affaibli
- Personnes âgées

Les symptômes de la tuberculose miliaire peuvent être vagues et difficiles à identifier. Ils comprennent une perte de poids, une fièvre, des frissons, une grande faiblesse, un malaise général et des difficultés respiratoires.

L'atteinte de la moelle osseuse peut provoquer une anémie sévère et d'autres anomalies sanguines, faisant penser à une leucémie. Si les bactéries sont libérées par intermittence dans la circulation sanguine par une infection non reconnue, les patients peuvent avoir une fièvre oscillante (qui va et vient) et perdre du poids progressivement et dépérir (Toloba *et al.*, 2012).

3.2.2 Tuberculose multirésistante

La tuberculose multirésistante est une forme de tuberculose causée par un bacille qui résiste au moins à l'isoniazide et la rifampicine, les 2 médicaments antituberculeux de première intention les plus efficaces (Haddaoui *et al.*, 2019).

3.2.2.1 Les traitements d'une tuberculose multirésistante

Le traitement repose sur l'association de plusieurs antibiotiques de 2e ligne actifs sur la souche (aminosides, fluoroquinolones, cyclosérine, éthionamide, acide para-amino-salicylique,...). Ces traitements ont une tolérance moins bonne et une moins bonne efficacité. La durée totale de traitement est de 20 mois au moins. La prise en charge nécessite une hospitalisation. L'analyse de l'antibiogramme permet d'adapter le régime thérapeutique avec un isolement particulièrement strict. L'aide à l'observance est fondamentale. Les personnes les plus à risques de contracter une tuberculose multirésistante sont les patients aux antécédents de tuberculose déjà traitée ou ayant eu un traitement antituberculeux mal conduit, les personnes originaires d'une région de forte prévalence de tuberculose multirésistante (Europe de l'Est, Asie, Afrique du Sud, Pérou...) et les personnes infectées par le VIH (**Haddaoui et al.,2019**).

3.2.2.2 Tuberculose ultrarésistante

La tuberculose ultrarésistante est une forme de tuberculose multirésistante (résistance à l'isoniazide et la rifampicine) également résistante aux fluoroquinolones et à au moins l'un des 3 aminosides injectables de 2e ligne (kanamycine, amikacine et capréomycine). Environ 10 % de tuberculoses multirésistantes sont ultrarésistantes (**Haddaoui et al.,2019**).

3.3 Diagnostic de la tuberculose

3.3.1 Symptomatologie clinique

3.3.1.1 Signes cliniques de tuberculose pulmonaire

Après l'incubation, la primo-infection tuberculeuse passe le plus souvent inaperçue. L'incubation est longue (entre 1 et 3 mois) et muette (absence de signes cliniques de la maladie). Dans la grande majorité des cas, le sujet infecté ne présente pas de symptômes. Dans moins de 10 % des cas, le patient peut présenter des signes cliniques (**Carbonnelle et al., 2003**).

Après la période de tuberculose latente où le bacille de Koch "dort" dans l'organisme de la personne infectée, la tuberculose se déclare : c'est la tuberculose maladie. Différents symptômes apparaissent alors plus ou moins associés entre eux. **(Carbonnelle *et al.*, 2003).**

La tuberculose pulmonaire est la plus fréquente et se manifeste par :

- Une toux chronique avec des crachats épais, comportant parfois quelques filets de sang ;
- Un essoufflement ;
- Une fièvre traînante, avec souvent des sueurs nocturnes ;
- Une perte d'appétit, un amaigrissement ;
- Des douleurs dans la poitrine ;
- Un état de fatigue. **(Carbonnelle *et al.*, 2003).**

3.3.1.2 Intradermoréaction à la tuberculine

Les tests cutanés à la tuberculine, ou intradermoréaction, sont utilisés pour le diagnostic de primo-infection tuberculeuse. Ils consistent en une injection intradermique de 0,1 ml de solution liquide de tuberculine, mélange standardisé de fragments de mycobactéries. Un "virage" positif se traduit par une réaction cutanée tuberculinique (RCT) caractérisée par un érythème ainsi qu'une induration mettant en évidence une réaction d'hypersensibilité retardée. Cette réaction est induite par la présence d'antigènes de *M. tuberculosis*, ou de certaines mycobactéries atypiques, ainsi que par les antigènes du BCG, raison pour laquelle l'IDR doit être interprétée en fonction des antécédents de vaccination **(Vanina., 2006)**



Figure 3.2 : Inoculation de la tuberculine par voie intradermique à la face antérieure de l'avant-bras (Vanina., 2006)

3.3.1.3 Radiographie pulmonaire standard

Elle permet de faire un bilan des lésions thoraciques. Mais les anomalies radiologiques constatées peuvent être des séquelles d'une tuberculose ancienne (Vanina., 2006)

En cas de TB maladie, trois types de lésions évocatrices du diagnostic : **caverne** (Figure 3.3), **nodules** (Figure 3.4) et **infiltrats** (Figure 3.5). Ces 3 lésions peuvent être associées et siègent préférentiellement dans les segments supérieurs ou postérieurs du poumon où la teneur en oxygène est la plus élevée car le bacille tuberculeux est une bactérie aérobie stricte.

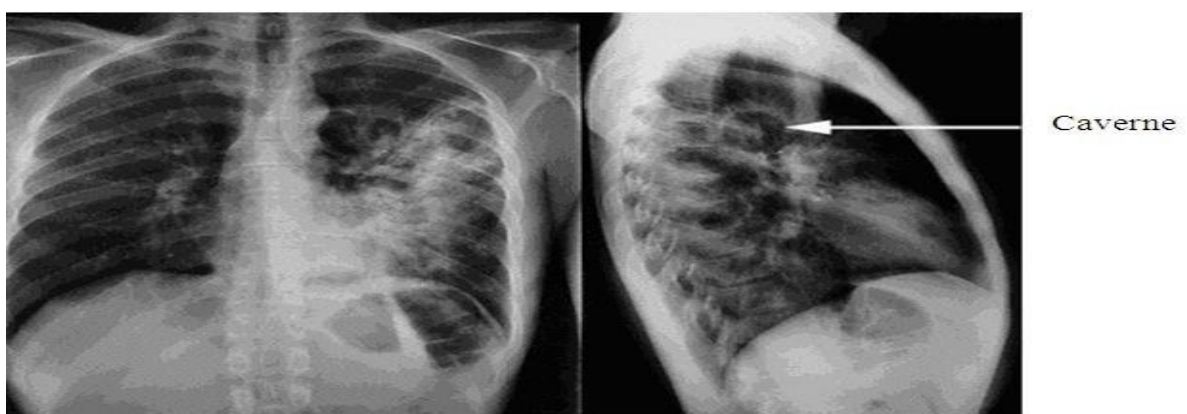


Figure 3.3 : Caverne (Burill *et al.*, 2007)

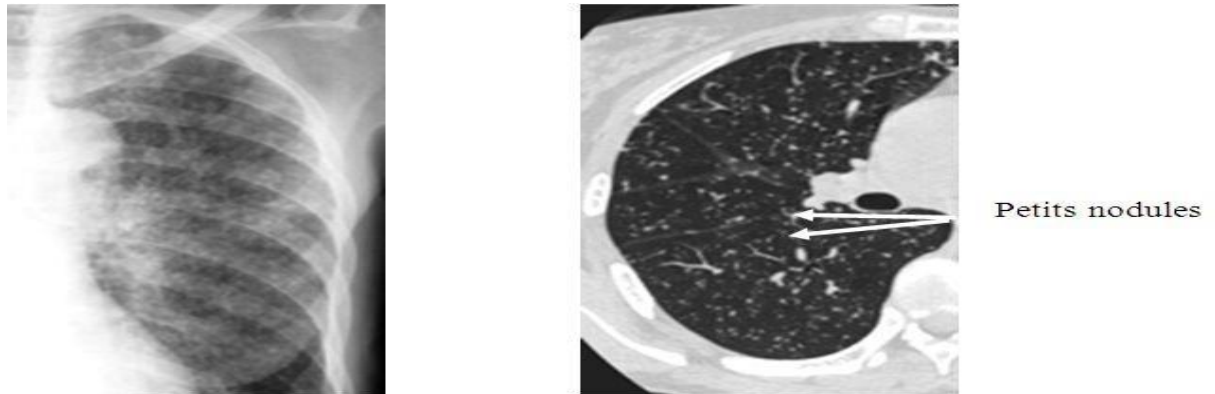


Figure 3.4 : Miliaire tuberculeuse : multiple petits nodules de 2–3-mm (Burill *et al*, 2007)

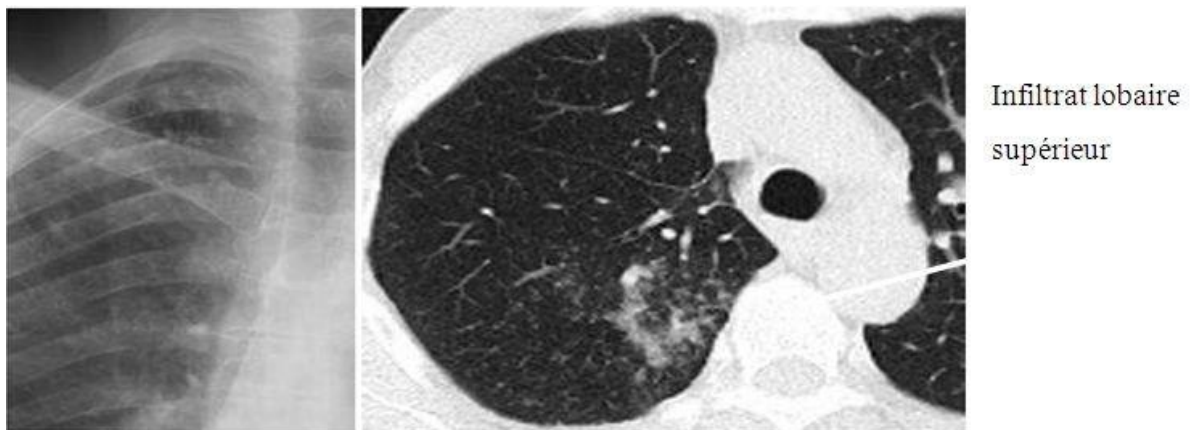


Figure 3.5: Infiltrats (Burill *et al*. 2007)

3.3 Diagnostic bactériologique

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose repose sur la mise en évidence des bacilles de la tuberculose, Les méthodes bactériologiques à mettre en œuvre comprennent la recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) par l'examen microscopique, la mise en culture sur milieux spécifiques, l'identification par méthode biochimique des bacilles obtenus en culture et les tests de sensibilité aux antituberculeux (Dombret, 2004).

3.3.1 Examen microscopique

L'examen microscopique d'un produit pathologique est la première étape du diagnostic bactériologique de la tuberculose. Il est effectué directement sur le frottis d'une parcelle purulente ou hémorragique du produit pathologique ou mieux, sur le culot du produit homogénéisé et centrifugé après un traitement fluidifiant décontaminant. Pour mettre en évidence les mycobactéries, on utilise leur propriété d'acido alcoolrésistance, c'est-à-dire leur capacité à former des complexes stables avec des colorants basiques, fuchsine ou fluorochromes phéniqués, qui persistent malgré la double action de l'alcool et des acides (Dombret, 2004).

En pratique, deux méthodes sont bien codifiées, elles sont bien adaptées à la pratique quotidienne où elles ont fait leurs preuves. Ce sont la méthode de Ziehl-Neelsen et la méthode de coloration à l'auramine.

A. Coloration de Ziehl-Neelsen

La technique d'examen est basé sur le caractère acido-alcool-résistants du bacille. Traité par la coloration de Ziehl-Neelsen(ZN), le bacille retient le colorant rouge (fuchsine) et résiste à la décoloration par l'alcool-acide. La méthode de référence est la méthode de ZN à chaud. L'examen peut être quantifié en utilisant une classification basée sur le nombre de BK identifiée par champ (Carbonnelle *et al.*, 2003).

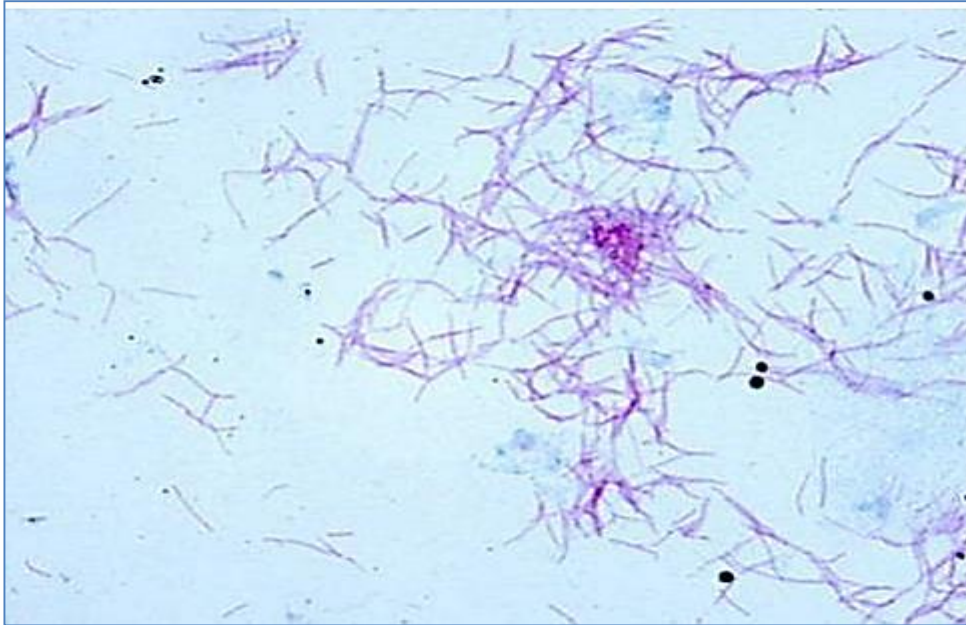


Figure 3.6 : Examen direct avec coloration de Ziehl-Neelsen : mise en évidence de bacilles acido-alcoolo résistants (Andrejak et *al.*, 2010)

B. Coloration à l'auramine (microscopie à fluorescence)

Elle consiste à colorer le BK par un fluorochrome (auramine) et à utiliser une lumière qui le rend fluorescent. La coloration employée est celle de Holst Mitchison et Radhakrishna (1959), les bacilles vont apparaître comme des petits bâtonnets brillants de couleur jaune sur fond sombre en microscopie à fluorescence, ce sont des bacilles de 2 à 5 μm de long et de 0,3 μm de large rectilignes ou légèrement incurvés, aux extrémités arrondies, ces bacilles sont non capsulés, non sporulés. Dans les produits pathologiques ils sont sous forme isolée ou en petits amas (Carbonnelle et *al.*, 2003).

3.3.2 Culture

Cette méthode, comme la microscopie directe, permet de confirmer le diagnostic de TB.

- Les prélèvements non contaminés sont ensemencés directement sur le milieu de LJ et placés dans une étuve à 37°C ;

- Les prélèvements contaminés sont décontaminés avant leur mise en culture sur milieu de LJ. Délai d'obtention des résultats sur milieu solide de Lowenstein – Jensen (méthode Standard) est de 4 à 6 semaines (Mathys, 2010).

3.3.3 Tests de sensibilités

3.3.3.1 Méthode Classique

La méthode phénotypique de mesure de la sensibilité aux antituberculeux la plus couramment utilisée est la méthode dite des proportions, réalisée sur milieu solide. Elle permet de déterminer la proportion de bacilles résistants à chaque antituberculeux dans une population bacillaire donnée. L'antibiogramme sur milieu solide de Lowenstein-Jensen, ou méthode des proportions de Canetti, est la méthode de référence. Les colonies obtenues sur les tubes témoins sans antibiotique indiquent le nombre de germes viables contenus dans l'inoculum. Les milieux avec l'antibiotique ont reçu le même inoculum. Les colonies qui y apparaissent ne représentent que les seuls bacilles résistants. Leur nombre, rapporté à celui des germes viables, permet d'apprécier la proportion de bactéries résistantes. Il faut déterminer la proportion de bactéries résistantes et la comparer à la proportion critique. La proportion critique est de 1% pour l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et la streptomycine. L'inconvénient de la technique en milieu solide réside dans la lenteur des résultats, obtenus entre 8 à 10 semaines après le prélèvement (Roquette *et al.*, 2007).

3.3.3.2 Méthode de biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire réduisent le temps de détection de la résistance en 24 à 48h au lieu de 8 à 10 semaines (Nateche-Metiaz ,2007).

Test génétique de détection des résistances à la rifampicine et à l'isoniazide du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTB DR plus):

C'est une technique qui repose sur la recherche des mutations sur le gène *rpoB* qui codent pour la résistance à la Rifampicine, et sur le gène *katG* et le gène *inhA* qui codent pour la résistance à l'isoniazide.

Ce test permet l'identification des souches du complexe tuberculis. Le test peut se faire sur les colonies de culture et se fait aussi sur les crachats à microscopie positifs, ce test repose sur une PCR multiplexe suivi d'une hybridation et révélation.

La résistance de la RIF est codée par le gène *rpoB* dans plus de 98%. La résistance à l'INH est codée par les 2 gènes : *KatG* dans 60 à 90% et *InhA* dans 15 à 43% (Hunter, 1990).

3.4 Résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux

Le traitement de l'TEP est le même que pour la TB pulmonaire, sauf que la durée du traitement est prolongée pour la maladie dans certains sites (12 mois pour la méningite TB, certains recommandent un traitement prolongé pour la TB osseuse). Le traitement antituberculeux standard comprend quatre médicaments : isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z) et éthambutol (E) : HRZE est administré pendant une phase intensive de 2 mois, suivi de HR pendant 4 mois (phase de continuation) (Peirse & Houston, 2017).

Au cours de la dernière décennie, la tuberculose pharmaco-résistante (Tuberculose résistance MR et ultra-résistance XR) a émergé le milieu sanitaire. Elle représente une forme très difficile à traiter et nécessite des médicaments plus nombreux et différents pour une période de traitement plus longue.

C'est le résultat de mutation spontanée des bacilles, ou d'une contamination directe par des germes résistants (résistance primaire) à partir d'autre patients.

Le traitement par un seul médicament va tuer uniquement les bacilles tuberculeux sensibles en favorisant la multiplication des bacilles résistants.

La prise en charge des tuberculoses à bacilles résistants nécessite la présence d'un spécialiste compétant qui adopte tous les des programmes de chimiothérapie standardisée et conforme aux recommandations de l'OMS (Ait-khaled *et al.*, 2010 ; Boulahbal & Chaulet, 2004).

3.5 Traitement de la tuberculose

Le traitement de la tuberculose est basé sur l'application d'une chimiothérapie basée sur l'association de plusieurs antibiotiques antituberculeux. La durée de cette chimiothérapie a considérablement diminué depuis 1960 ; initialement de 18 à 24 mois, elle est actuellement de 6 à 8 mois et constitue « la chimiothérapie de courte durée ». (Migliori, 1999).

3.5.1 Traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITBL)

Le traitement de l'ITBL a pour but l'élimination des mycobactéries qui pourraient subsister dans l'organisme après une infection, mais dont la présence est inapparente. L'indication au traitement de l'ITBL repose sur la situation clinique (âge du sujet, présence de facteurs de risque de réactivation, ancienneté de la contamination), le résultat du test tuberculique et/ou du test sanguin de dépistage de l'infection et l'examen radiographique du thorax. Il n'existe jamais de preuve absolue de l'infection tuberculeuse, mais seulement un ensemble d'indices plus ou moins probants (Orme, 2001).

Chez les individus infectés, le traitement de l'ITBL correct et bien suivi empêche dans plus de 90% des cas l'apparition d'une tuberculose. Le traitement d'une ITBL est donc rentable en termes économiques. Ce traitement ne doit cependant être prescrit qu'après exclusion d'une tuberculose active par des examens bactériologiques et radiologiques appropriés. Dans la mesure du possible, l'infection tuberculeuse devrait être confirmée par un test sanguin avant la prescription du traitement de l'ITBL de manière à éviter la prescription d'un traitement inutile à cause d'un test faussement positif (Smieja *et al.*, 1999).

3.5.2 Traitement de la maladie active (tuberculose)

Le traitement de la tuberculose nécessite l'administration de plusieurs médicaments pendant plusieurs mois, pour éradiquer totalement les mycobactéries présentes dans l'organisme et prévenir le développement de résistances médicamenteuses. Le schéma standard de traitement pour les cas jamais traités auparavant comprend :

- 4 médicaments (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) pendant 2 mois, puis ;
- 2 médicaments (isoniazide et rifampicine) pendant 4 mois.

Toutes les formes de tuberculose, à l'exception de la tuberculose cérébrale et méningée, sont en principe traitées selon le même schéma (Woldehanna & Volmink, 2004).

Les patients ayant déjà reçu un traitement antituberculeux d'au moins un mois (rechute après guérison, nouvel épisode de maladie après abandon prématuré du traitement) doivent prendre la combinaison des 4 médicaments pendant 3 mois, et recevoir de la streptomycine pendant les 2 premiers mois. Le traitement se poursuivra avec une combinaison de 3 médicaments (isoniazide, rifampicine et éthambutol) pendant 5 mois, soit au total pendant 8 mois (Woldehanna & Volmink, 2004).

Après réception des résultats des sensibilités des microorganismes aux médicaments antituberculeux, le schéma thérapeutique doit être adapté, en gardant 3 à 4 médicaments dans la première phase et 2 à 3 dans la deuxième phase. Les médicaments sont administrés quotidiennement ou trois fois par semaine, après une phase initiale de traitement quotidien. L'adhérence thérapeutique doit être surveillée et, en général, les médicaments doivent être administrés sous supervision au moins dans les 2 premiers mois (Woldehanna & Volmink, 2004).

L'isolement hospitalier est indiqué dans les cas où le malade fait courir à son entourage un risque de transmission de la maladie. Les contrôles bactériologiques des expectorations permettent de suivre le degré de contagiosité. Un contrôle bactériologique négatif à la fin du traitement est

accepté comme preuve de guérison des patients atteints de tuberculose bacillaire (Woldehanna & Volmink, 2004).

3.5.2.1 Examens préalables au traitement

Recherche du microorganisme La recherche et l'identification du micro-organismes en cause et la détermination de sa sensibilité sont indispensables avant l'introduction d'un traitement antituberculeux (Gordin *et al.*, 1997).

a. Examens biologiques

Un dosage initial des transaminases, de la créatinine et de l'acide urique est souhaitable en prévision d'éventuels effets secondaires. Les autres examens biologiques n'ont qu'une valeur d'orientation mais n'influencent pas le choix du traitement (Gordin *et al.*, 1997).

b. Test VIH

La Co-infection VIH / tuberculose est grevée d'une mortalité élevée et d'un risque important de rechute, sans compter l'importance des effets indésirables et des interactions médicamenteuses en cours de traitement chez les sujets séropositifs. Un test VIH est donc recommandé pour tous les cas de tuberculose (Leung *et al.*, 2004).

3.5.2.2 Médicaments antituberculeux

Les quatre médicaments antituberculeux majeurs sont :

- **l'isoniazide = INH ou H** : cette molécule est une pro-drogue nécessitant une activation *in vivo* pour former le véritable principe actif. Il inhibe la biosynthèse des acides mycoliques qui sont des constituants essentiels de la paroi mycobactérienne.
- **la rifampicine = RMP ou R** : est un composé naturel isolé de *Streptomyces mediterranei*. Elle inhibe l'ARN polymérase, entraînant ainsi la mort de la bactérie par blocage transcriptionnel. Avec l'INH, la rifampicine constitue la base de la chimiothérapie antituberculeuse.

- le **Pyrazinamide = PZA ou Z** : est un analogue de l'isoniazide. Il s'agit également d'une pro-drogue dont l'activité dépendrait d'une amidase bactérienne. L'acide pyrazinoïque serait en fait la molécule active.
- l'**Ethambutol = EMB ou E** : est un amino-alcool synthétique décrit en 1961. Il inhibe la biosynthèse des arabinogalactane qui entrent dans la composition de la membrane.
(Bothamley, 2005).

Tableau 3.1: Dosage des médicaments antituberculeux standard, chez l'enfant et l'adulte
(Bothamley, 2005).

	Administration quotidienne (dosage minimal et maximal) En mg /kg	Administration intermittente 3 fois par semaine en mg/kg (Dosage minimal et maximal)
Isoniade (H)	5 (4-6)	10 (8-12)
Rifampicine (H)	10 (8-12)	10 (8-12)
Pyrazinamide (z)	25 (20-30)	35 (30-40)
Streptomycine (S)	15 (12-18)	15 (12-18)
Ethambutol (E)	15 (15-20)	30 (20-35)

3.5.3 Effets secondaires et interaction médicamenteuses des antituberculeux:

Les médicaments antituberculeux peuvent engendrer, au cours du traitement, des effets secondaires plus ou moins supportables d'un patient à un autre. Le tableau ci-dessous regroupe, pour chaque médicament, les effets indésirables les plus fréquemment causés, ainsi tous effet occasionnel ou même rare.

Tableau 3.2: Effets secondaires des antituberculeux majeurs d'après l'OMS

Médicament	Fréquent	Occasionnel	Rare
Isoniazide (H)		Hépatite, réaction cutanée d'hypersensibilité, neuropathie périphérique	Vertiges, convulsion, névrite, optique, Trouble mentaux agranulocyte, réaction Lupique arthralgie
Rifampicine (R)		Hépatite réaction cutané neuropathie périphérique	Dyspnée, choc, Anémie Hémolytique
Pyrazinamide (Z)	Anorexie, nausée	Hépatite vomissement, arthralgie, réaction cutané	Goutte, Photosensibilisation
Ethambutol (E)		Névrite rétrobulbaire, arthralgie	Hépatite, Réaction cutanée, neuropathie

Tableau 3.3 : Interactions médicamenteuses des antituberculeux d'après l'OMS

Médicament	Taux augmenté par	Taux diminué par	Taux augmenté par	Taux diminue par
Isoniazide (H)	Prednisolone, Ethionamide	-	Pheytoine, carbamazépine, coumarine	Enflurane, Azoles
Pyrazinamide (Z)	-	-	Probenecid	-
Ethambutol (E)	-	Hydralumine	-	-
Rifampicine (R)	Indinavir, inhibiteurs des Rotéases	PAS, Ketoconazole	-	Coumarines, sulfonylurée, contraceptifs

3.5.4 Catégories thérapeutiques et schéma de traitement standard

Plusieurs protocoles de traitements efficaces ont été validés. L'OMS préconise une stratégie thérapeutique standardisée à laquelle s'associent la plupart des pays industrialisés. La Suisse adhère elle aussi à cette attitude, en accord avec les recommandations européennes, britanniques, américaines et celles de l'Union internationale contre la tuberculose (Bothamley, 2005).

Le traitement de la tuberculose nécessite l'administration de plusieurs médicaments pendant plusieurs mois, pour éradiquer totalement les mycobactéries présentes dans l'organisme et prévenir le développement de résistances médicamenteuses. Toutes les formes de tuberculose, à l'exception de la tuberculose cérébrale et méningée, sont en principe traitées selon le même schéma (Bothamley, 2005). Le choix du schéma thérapeutique dépend du fait qu'un malade a déjà reçu ou non un traitement antituberculeux préalable, les patients déjà traités ayant un risque plus élevé d'être infectés par des mycobactéries résistantes. Le schéma standard et le traitement intermittent concernent les infections dues aux mycobactéries du complexe tuberculeux. Il ne concerne pas les mycobactéries non tuberculeuses (Bothamley, 2005).

A noter que *M. bovis* est en général naturellement résistant au pyrazinamide. Le traitement des porteurs de foyers résiduels, des personnes avec une conversion du test tuberculique, ainsi que des contacts détectés dans le cadre d'enquêtes d'entourage viens dans le cadre de traitement de l'infection tuberculeuse latente (Bothamley, 2005).

3.6 Prophylaxie

3.6.1 Vaccination

3.6.1.1 Le vaccin actuel

Le vaccin utilisé encore aujourd'hui dans la prévention contre la tuberculose a été mis au point au début du 20ème siècle par Calmette et Guérin à partir d'une souche virulente de *M. bovis*, agent pathogène du bovin et de l'homme. Après 13 ans de passage continu in vitro, la souche est devenue suffisamment atténuée pour ne pas causer de maladie, initialement testée

chez le bovin, puis chez l'homme, tout en provoquant une réponse immunitaire assurant son efficacité en tant que vaccin. Elle est alors baptisée BCG (Bacille de Calmette et Guérin). Dès 1930, elle est utilisée comme vaccin intradermique et après la seconde guerre mondiale, la vaccination devient systématique chez les nouveaux nés et les enfants en France. Depuis, plus de 3 milliards de personnes ont reçu le vaccin BCG et son utilisation a largement contribué à stopper l'épidémie de tuberculose en Europe. Depuis 2007, il n'est plus obligatoire en France.

Cependant, si son efficacité contre la tuberculose, notamment chez les enfants contre les formes graves et disséminées est prouvée, la protection contre la tuberculose pulmonaire chez les adultes, ainsi que dans les pays à haute incidence de tuberculose est limitée. Le manque de protection (de 0 à 80%) chez les adultes s'expliquerait par le fait que l'effet du vaccin est limité dans le temps. Après une période de 10 à 20 ans, l'immunité induite par BCG tomberait sous un seuil de protection ne permettant plus une défense efficace contre l'infection par *M. tuberculosis*. De plus, le manque d'efficacité du vaccin dans les régions à forte incidence de tuberculose semble être dû au contact antérieur avec des mycobactéries environnementales, que l'on retrouve dans les sols ou dans l'eau et qui partagent des motifs antigéniques avec *M. tuberculosis*. En effet des études cliniques ont montré que l'exposition à des mycobactéries avant la vaccination par BCG réduit considérablement son effet (**Ministère de la Santé, 2001**).

Deux hypothèses peuvent expliquer les différences entre les individus naïfs et ceux sensibilisés au préalable, celle du masquage et celle du blocage. La première repose sur le fait que l'exposition à des mycobactéries environnementales confère un certain niveau de protection contre la tuberculose et l'effet additif de la vaccination par BCG est limité. Cependant cela implique qu'il devrait y avoir une plus faible incidence de tuberculose dans les régions à forte présence de mycobactéries environnementales, ce qui n'est pas le cas. L'hypothèse du blocage suggère qu'une réponse immunitaire antérieure à des antigènes mycobactériens bloque la réplication de BCG lors de l'inoculation et empêche ainsi l'établissement et le maintien d'une protection efficace. En 2002, **Brandt et al** ont montré que la multiplication de BCG dans des souris était inhibée par l'exposition antérieure à des espèces mycobactériennes environnementales. De plus la réponse immunitaire induite par BCG chez un hôte ayant été préalablement exposé à des

mycobactéries existe, mais elle est transitoire. Par contre, contrairement à l'hypothèse du masquage, l'immunité induite par les mycobactéries environnementales n'a pas d'effet contre l'infection par *M. tuberculosis*, mais la vaccination avec une souche plus virulente que BCG ou une sous-unité de *M. tuberculosis* pourrait être efficace. Les deux hypothèses du masquage et du blocage ne s'excluent pas l'une l'autre et coexistent sûrement.

L'inefficacité du vaccin chez les adultes et dans les régions du monde où la population est exposée quotidiennement à des espèces mycobactériennes vivant dans l'environnement nécessite le développement de nouveaux vaccins, que ce soit en remplacement ou en plus du vaccin BCG actuel.

3.6.1.2 Vers de nouveaux vaccins

La recherche de nouveaux vaccins contre la tuberculose s'articule autour de 2 grands axes, la vaccination pré- et post-exposition à *M. tuberculosis*. Dans les deux cas, l'effet du vaccin peut être soit l'établissement d'une réponse immunitaire permettant de contenir l'infection par *M. tuberculosis* et d'empêcher la déclaration ou la réactivation de la maladie, soit l'éradication de *M. tuberculosis*. Le premier cas nécessite la mise en place et le maintien d'une réponse immunitaire continue pour empêcher la réactivation. Pour éliminer complètement le pathogène, une réponse immunitaire agressive doit être provoquée, dont le risque est d'entraîner des dommages au niveau des tissus de l'hôte.

Les deux approches envisagées pour l'élaboration d'un nouveau vaccin, qu'il soit pour une utilisation pré ou post-exposition, sont :

- ❖ le remplacement du BCG : le candidat vaccin doit alors établir une protection immunitaire plus efficace et plus longue. Dans ce sens, les études se portent sur l'amélioration de BCG par expression recombinante d'antigènes et l'atténuation de *M. tuberculosis*, suffisante pour ne pas causer la maladie et induire une réponse immunitaire protectrice ;

- ❖ la stratégie « prime/boost » : un rappel de vaccin améliorant l'immunité induite au préalable par BCG ou une souche recombinante de BCG. Pour cela, des sous-unités vaccinales sont à l'étude composées d'antigènes mycobactériens, délivrés par un virus ou en combinaison avec un adjuvant.

3.6.2 Programme national de lutte antituberculeuse (PLNAT)

3.6.2.1 Pourquoi un programme de lutte contre la tuberculose ?

La tuberculose est une des quelques maladies infectieuses fréquentes et mortelles pour lesquelles il existe des interventions efficaces mais, dans la plupart des pays, elle n'est pas encore maîtrisée, y compris l'Algérie (Anane *et al.*, 2001).

Le but général de la lutte antituberculeuse : est de réduire la transmission du bacille de la tuberculose dans la population algérienne, et de diminuer progressivement la morbidité et la mortalité liées à la tuberculose jusqu'à ce que cette dernière ne représente plus un problème majeur de santé publique.

Au cours de la période 1999-2005, le Programme national algérien a atteint très tôt les objectifs prévus à l'échéance 2005 au niveau mondial, grâce à l'application de la stratégie recommandée par l'OMS : «Détecter au moins 70% des cas de tuberculose pulmonaire contagieuse, et traiter avec succès au moins 85% de ces cas».

Pour la période 2006- 2015, les nouveaux objectifs : à atteindre s'inscrivent dans les Objectifs du Millénaire pour le développement (OMD) et dans la nouvelle stratégie « Halte à la tuberculose » recommandée par l'OMS depuis 2006 :

«Stopper l'augmentation de l'incidence de la tuberculose et commencer à la réduire sur tout le territoire national » (PLNAT, 2011).

3.6.2.2 Objectifs du programme National Antituberculeux (PLNAT)

Les objectifs du programme national antituberculeux visent à :

- Stabiliser l'incidence annuelle de la tuberculose pulmonaire à microscopie positive à 25 cas pour 100.000 habitants en moyenne nationale et commencer à la réduire ;
- Maintenir à moins de 5% la prévalence de la résistance bactérienne aux antituberculeux chez les nouveaux cas de tuberculose, et à moins de 2% la prévalence de la multi résistance (à l'isoniazide et à la rifampicine au moins) parmi ces mêmes malades.
- Maintenir à moins de 10% de l'ensemble des cas déclarés annuellement, la proportion des cas de tuberculose chez l'enfant de moins de 15 ans (PLNAT, 2011).

Chapitre 4

Patients et méthodes

4.1	Objectifs de l'étude.....	48
4.2	Cadre d'étude	49
4.3	Population d'étude	49
4.4	Documents consultés	49
4.5	Paramètres étudiés	50
4.6	Considérations éthiques	51

Chapitre 4

Matériels et méthodes

Nous rapportons une étude rétrospective et descriptive qui se s'intéresse aux personnes atteintes de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire. Les patients enquêtés résidant au niveau de la ville de Sidi-Bel-Abbès sont orientés par le médecin traitant et seront directement pris en charge au niveau du laboratoire du Service de Contrôle de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires (S.C.T.M.R.). Cependant les patients orientés vers le service de pneumologie du Centre Hospitalo-Universitaire de la dite ville vont être transférés à la suite au même centre (S.C.T.M.R.) au moment du diagnostic et dont la maladie a été déclarée entre le 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2019.

4.1 Objectifs de l'étude

Les objectifs primaires assignés à la présente étude se résument ainsi :

- a. Apprécier la situation épidémiologique de la tuberculose dans la ville de Sidi-Bel-Abbès en recensant les cas durant la période (2018-2019) ;
- b. Préciser les différents aspects cliniques et la démarche diagnostic utile au niveau de SCTMR de Sidi-Bel-Abbès, afin d'évaluer la qualité des soins et de la prise en charge ;

Les objectifs secondaires sont :

- a. La détermination de la prévalence entre les deux types de tuberculose : pulmonaire et extra pulmonaire.
- b. La détermination de la population à risque et la tranche d'âge la plus affectée.

4.2 Cadre d'étude

Notre stage a été effectué à partir du 2 Février jusqu'au 12 Mars de l'an 2020. Durant les deux années d'étude (2018-2019) nous avons recueilli 214 dossiers de toutes formes confondues de tuberculose.

4.3 Population d'étude

4.3.1 Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans l'étude, tout patient ayant une tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire diagnostiquée sur la base des critères suivants :

- Données anamnestiques et cliniques très suggestives d'une tuberculose ;
- Les cas de tuberculose confirmés bactériologiquement par l'examen direct des crachats.

4.3.2 Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion retenus étaient :

- Les patients atteints d'une coïnfection tuberculeuse VIH hospitalisés au niveau du service des maladies infectieuses du CHU de Sidi-Bel-Abbès n'ont pas été inclus dans l'étude ;
- Tout patient transféré d'une autre wilaya.

4.4 Documents consultés

Il a été jugé utile de consulter certains documents, il s'agit de :

- Registre de déclaration (Annexes **E,F**) ;
- Ainsi que les dossiers médicaux des malades.

4.5 Paramètres étudiés

Les données de chaque patient ont été recueillies sur un registre de déclaration et une fiche d'exploitation qui inclut plusieurs paramètres ; vue les circonstances de la pandémie de covid-19 nous n'avons pas terminé notre stage et donc nous n'avons pas la chance d'analyser toutes les paramètres enregistrés.

4.5.1 Données épidémiologiques

- L'âge et le sexe ;
- Le niveau socio-économique ;
- L'origine géographique ;

4.5.2 Données des examens para cliniques

- Bactériologiques : recherche de BAAR.

4.5.3 Traitement et évolution

Les éléments suivants font partie intégrante du traitement de la pathologie en question :

- La localisation de la maladie, régime ou type de traitement, type de malade et la période de traitement ;
- Une fois le diagnostic est établi, le traitement sera donc instauré au sein du service hospitalier ou en ambulatoire et le suivi sera effectué en ambulatoire au niveau du SCTMR.
- L'efficacité du traitement a été jugée essentiellement sur l'amélioration clinique et la normalisation des paramètres biologiques et/ou radiologiques.

4.5.4 Etude statistique

- L'analyse statistique a été réalisée par saisie des données sur Microsoft Excel 2016
- L'analyse des dossiers médicaux de tous les patients ont été résumés sous forme de tableaux récapitulatifs.

4.6 Considérations éthiques

Il faut rappeler que tout contact direct avec les patients au cours de l'enquête n'a été autorisé afin de garantir l'anonymat total.

Cependant, tous les dossiers médicaux, pendant la période d'étude, ont été mis à notre disposition. Les renseignements nécessaires à la réalisation de ce travail ont été recueillis sur des fiches d'enquête anonymes. Aussi, nous nous sommes engagés à ne divulguer aucun renseignement lié à un malade.

Chapitre 5

Résultats et discussion

5.1	Données épidémiologiques.....	52
5.2	Données para cliniques.....	59
5.3	Données cliniques.....	61
5.4	Evolution du traitement.....	64

Chapitre 5

Résultats et discussion

5.1 Données épidémiologiques

5.1.1 Incidence annuelle

Il en ressort des résultats du tableau 5.1, que le nombre de cas de patients atteints de la tuberculose diminuer progressivement au niveau de la ville de Sidi-Bel-Abbès. Une exception est faite pour l'an 2018 avec une légère augmentation.

Nos résultats sont compatibles à ceux de l'OMS concernant le pourcentage global des cas de tuberculose pulmonaire publié en 2017. Cette baisse peut être attribuée à de nombreux facteurs, y compris l'amélioration des conditions sociodémographiques et la santé publique générale, l'intégration de vaccination, la disponibilité des médicaments efficaces et l'application des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose.

Tableau 5.1 : Répartition des cas des malades durant les années 2015 à 2019

Années	Effectifs
2015	137
2016	113
2017	107
2018	112
2019	102

5.1.2 Incidence mensuelle d'années 2018 et 2019

La figure 5.1 montre que la répartition mensuelle des cas de tuberculose, toutes formes confondues, est également peu régulière pour les 2 années d'étude. La tuberculose étant une maladie qui sévit tout au long de l'année.

La période, où les fréquences s'étalant entre le mois d'Avril et le mois de Juillet de chaque année, s'avère comme la période où le plus grand nombre de cas est admis aux structures du SCTMR. Cela correspond au déclenchement des signes après incubation de quelque mois du germe qui peut être généralement contracté au cours de la saison froide.

Nous remarquons que :

- En 2018, le mois de Septembre représentait la fréquence la plus élevée : 18%
- En 2019, le mois d'Octobre représentait la fréquence la plus élevée : 12,48%

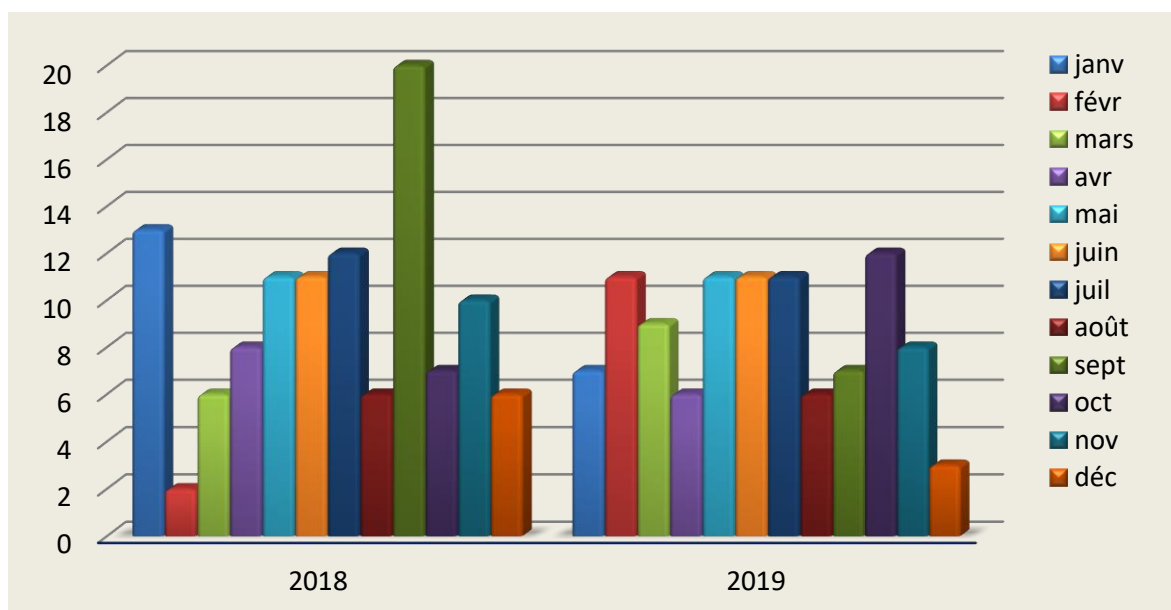


Figure 5.1 : Répartition mensuelle des cas de tuberculose toutes formes confondues dans la ville de Sidi-Bel-Abbès d'années 2018,2019

La cause pour laquelle les taux de cas de TB varient selon la saison demeure inexpliquée, bien que plusieurs facteurs aient été suggérés pour offrir une explication scientifique plausible, par exemple l'exposition au soleil, l'activité intérieure, le changement saisonnier de la fonction immunitaire et les comportements de recours aux soins.

Les données disponibles sur la tuberculose reposent principalement sur le moment de l'admission et de la notification et non pas sur la date du diagnostic ou de l'apparition de la pathologie, comme la période préclinique de l'infection jusqu'au développement de la TB active qui peut durer de quelques semaines à plusieurs mois. Il est probable que l'augmentation notée des cas en été soit la conséquence de la transmission des germes causés durant les mois d'hiver (**Luquero et al., 2008**).

Dans le cas de la réactivation de la tuberculose latente, le délai est trop long entre la transmission du micro-organisme et l'apparition de la maladie. Par conséquent, la variation saisonnière ne peut pas être expliquée uniquement par des facteurs liés à la transmission du MTC (**Luquero et al., 2008**).

En général, l'homme passe plus de temps à l'intérieur en période froide qu'en saison chaude, ce qui coïncide avec le fait que le surpeuplement, l'humidité accrue et la faible circulation d'air constituent un environnement propice à la survie de MTC. En outre, la transmission est plus probable pendant les mois d'hiver en raison de la diminution des quantités de lumière ultraviolette naturelle. En été, l'absorption de la lumière ultraviolette naturelle est plus élevée et peut tuer le MTC en peu de temps, alors qu'il peut survivre dans des conditions plus sombres pendant une période plus longue. Ces propriétés de MTC soutiennent l'hypothèse que la plupart des transmissions de maladies se produisant en hiver et explique les résultats obtenus dans notre étude (**Luquero et al., 2008**).

5.1.3 Répartition sexuelle

La répartition des cas déclarés pendant les deux ans selon le sexe est présentée dans la figure 5.2. Les résultats ont montré une nette prédominance féminine tout au long de la période d'étude.

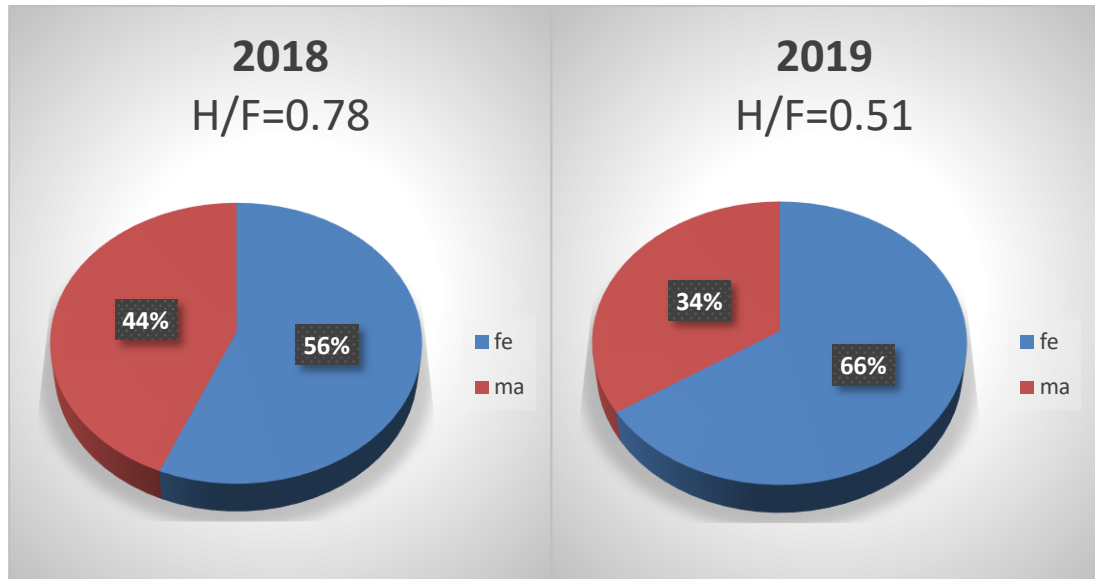


Figure 5.2 : Répartition des patients selon le sexe

Pour l'année 2018, un pourcentage de 56% (62 cas) était de sexe féminin et 44 % (50 cas) de sexe masculin avec un sexe ratio de 0.78.

En 2019 nous avons distingué une légère diminution dans le rapport de masculinité qui a atteint 0.51 ; 35 cas de sexe masculin et 67 cas de sexe féminin.

5.1.4 Distribution des cas de TBP et TEP selon le sexe

La répartition de la TEP selon le sexe montre une inégalité au cours de ces deux dernières années.

Dans l'ensemble, la forme extra pulmonaire était la plus courante chez les femmes. Même constatation a été faite par *Fettouchi-Guellal et al.* En 2018 où ces auteurs ont noté une prédominance féminine de la forme extra pulmonaire avec un pourcentage de 69%.

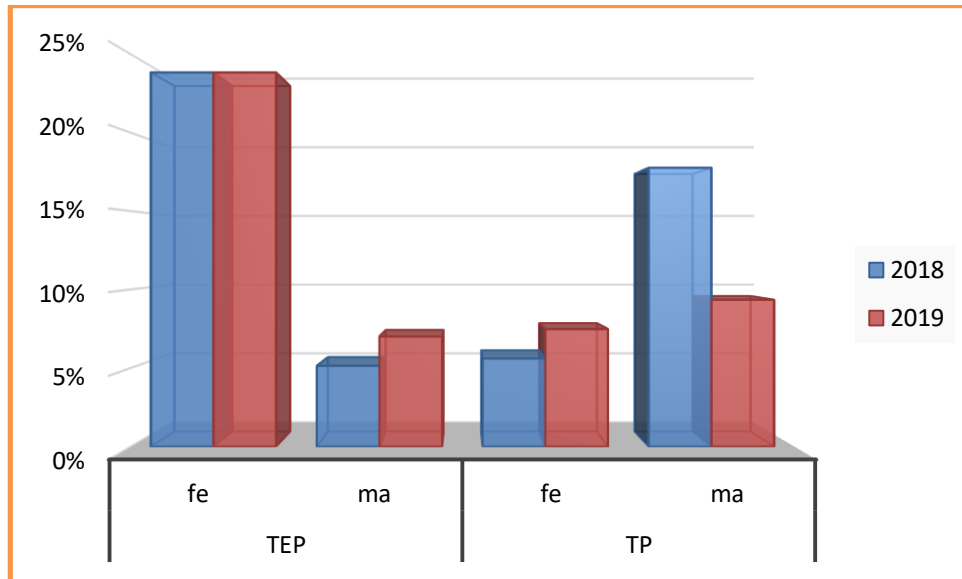


Figure 5.3 : Répartition de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire selon les sexes

5.1.5 Répartition par groupes d'âge

Selon les résultats mentionnés dans les figures 5.4 et 5.5, la tuberculose touche pratiquement toutes les tranches d'âge. La tranche d'âge la plus touchée en 2018 intéresse l'adulte jeune âgé entre 25 à 34 ans. Cette tranche représente 28% des patients. Les enfants moins de 14 ans est la tranche d'âge la moins touchée (5%). Par contre en 2019 nous remarquons une prédominance de la classe (15-24) suivit directement par la classe (35-44) par un pourcentage de 26% et 25% respectivement.

L'Age moyen de la population étudiée (214 cas) est :37 ans

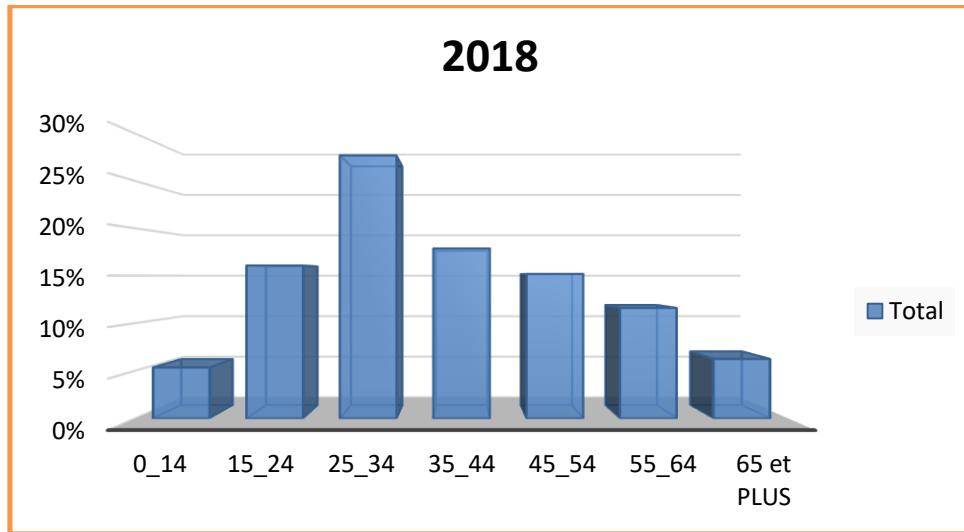


Figure 5.4 : Répartition des cas de tuberculose d'année 2018 par tranche d'âge

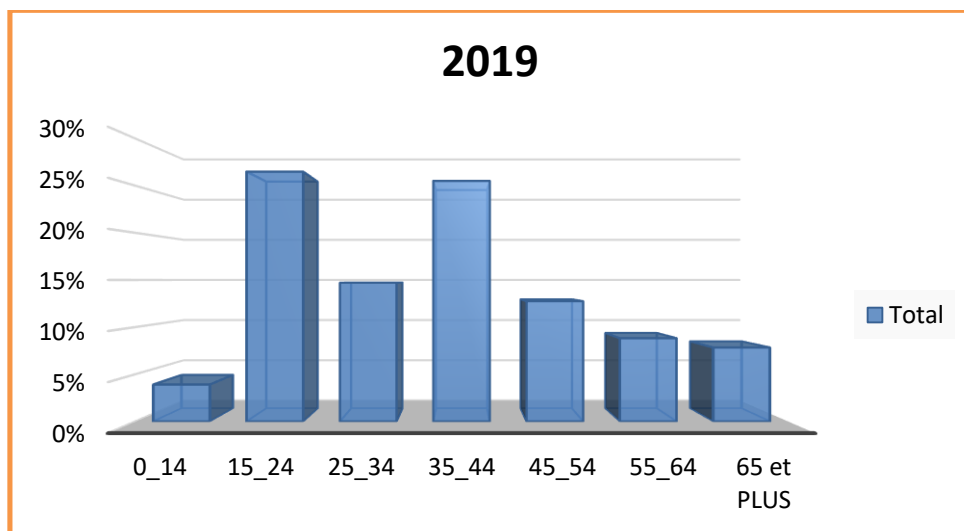


Figure 5.5 : Répartition des cas de tuberculose d'année 2019 par tranche d'âge

Nos données étaient proches à celles de Nyamogoba *et al.*, 2018 ainsi qu'aux résultats de profil de la tuberculose en Algérie publiés par l'OMS en 2016 où la catégorie [15-34] a présenté le plus grand nombre de cas de tuberculose enregistrés.

Une bonne prédominance de sexe féminin par rapport au sexe masculin est notable dans la plupart des tranches d'âge.

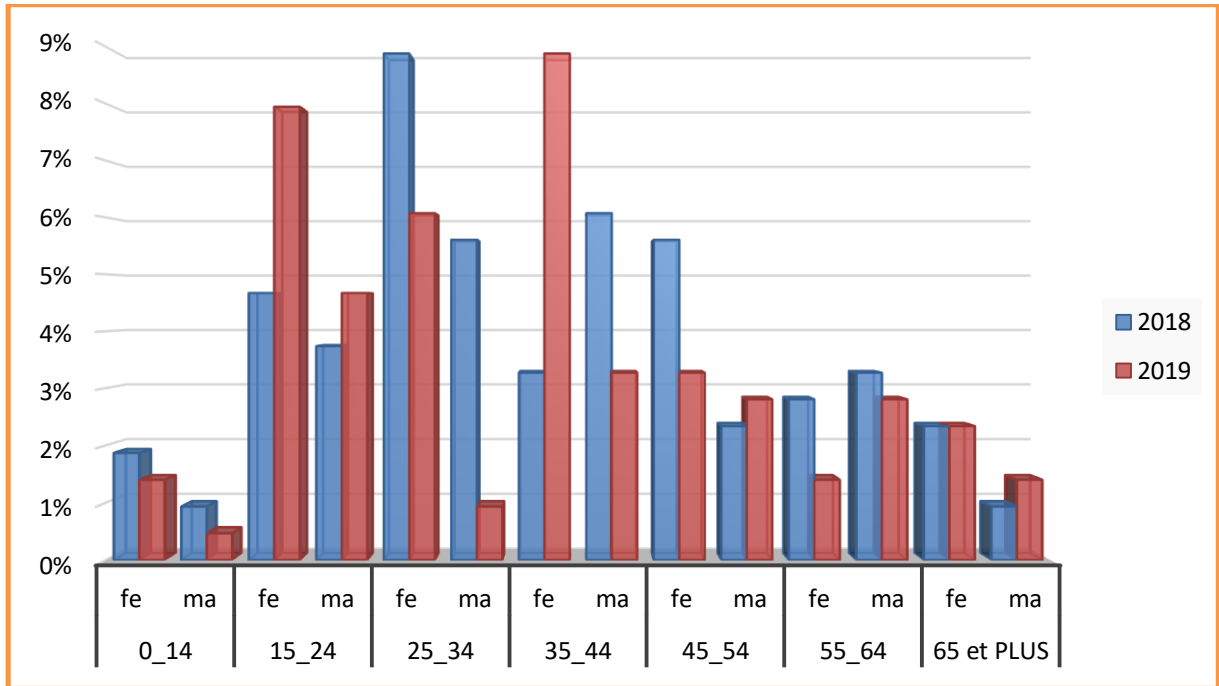


Figure 5.6 : Répartition des cas de tuberculose des deux années selon le sexe et la tranche d'âge

5.1.6 Distribution de la population étudiée selon la zone géographique

Selon les résultats du tableau 5.2, nous avons observé que le taux d'incidence de la tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire est distribué irrégulièrement, les zones qui possèdent un nombre élevé de cas sont :

- Sidi El Djilali avec un pourcentage de 18% en 2018 et 14% en 2019 ;
- Rocher, 7% pour les 2 années ;
- Sorécor, 6% en 2018 et 3% en 2019.

*A peu près la moitié des dossiers sont incomplet.

Tableau 5.2 : Répartition des taux d'incidence de la tuberculose toutes formes confondues par zones géographique

Cité	2018 (%)	2019 (%)
Gambetta	4	2
Ben Hamouda	4	2
Bab Eddaya	1	3
Brimer	3	1
Route d'Oran	2	1
Sidi Yassin	4	3
Sorécor	6	3
Rocher	7	7
Village Rih	1	1
Sidi El Djilali	18	14
Non déterminé	43	53
Beni Amer	3	
Cité 400 logements	2	
Cité Ghalmi	1	
cité Hôpital	1	
Mont plaisir	2	
Village Rih	1	
Wiam	1	
Adda Boujlal		2
ADL		1
Cité 1500		1
Cité Mimoun		1
Doubai		1
Route de Mascara		1
Route de Tessala		1
Zerouala		1

5.2 Données para cliniques

5.2.1 Lieu de début de traitement

Un tiers des cas de tuberculose, toutes formes confondues, a été enregistré au niveau du registre de déclaration du SCTMR de Sidi-Bel-Abbès d'où les patients furent diagnostiqués la première fois au niveau du service de pneumologie du CHU de la dite wilaya.

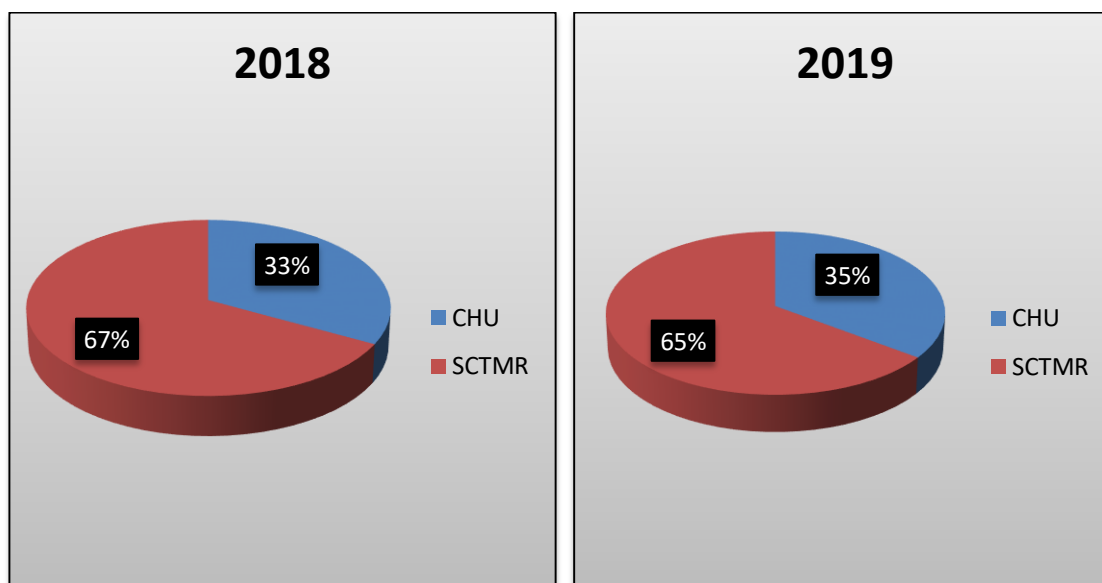


Figure 5.7 : Répartition des cas de tuberculose selon le lieu de début de traitement

5.2.2 Statut bactériologique

Selon les résultats de tableau 5.3, nous constatons qu'en 2018, parmi les 50 cas de tuberculose pulmonaire 47 cas sont considérés à microscopie positive et seulement 3 cas à microscopie négative ; par rapport à l'an 2019 où un seul cas de TPM négative et le reste positif. Une grande prédominance de tuberculose pulmonaire à microscopie positive a été notée.

Tableau 5.3 : Répartition des patients selon le statut bactériologique

Statut	Effectifs	
	2018	2019
TPM+	47	35
TPM-	3	1
Total	50	36

5.2.3 Types des malades

Les nouveaux cas représentent la quasi-totalité de la population étudiée avec un pourcentage de 97.32% concernant l'année 2018 et 98.03% pour 2019.

Tableau 5.4 : Répartition des patients selon leur catégorie

	2018		2019	
	Effectifs	Pourcentage	Effectifs	Pourcentage
Nouveau cas	109	97.32	100	98.03
Rechute	2	1.78	0	0
Echec	0	0	1	0.98
Reprise évolutive	1	0.89	0	0
Transfert	0	0	1	0.98

5.3 Données cliniques

5.3.1 Répartition de la tuberculose en fonction de la localisation

Au cours de l'année 2018, nous avons enregistré 112 cas de tuberculose toutes formes confondues à la ville de Sidi-Bel-Abbès et 102 patients concernant l'année 2019.

Nous avons enregistrés :

En 2018 :

- 50 cas de tuberculose pulmonaire (45%) ;
- 62 cas de tuberculose extra pulmonaire (55%).

En 2019 :

- 36 cas de TBP (35%) ;
- 66 cas de TBPE (65%).

Pour les 2 années nous avons constaté que la tuberculose extra-pulmonaire était prédominante. Nous avons aussi remarqué une augmentation des nombres des cas de TBE durant l'année 2019 par rapport à 2018.

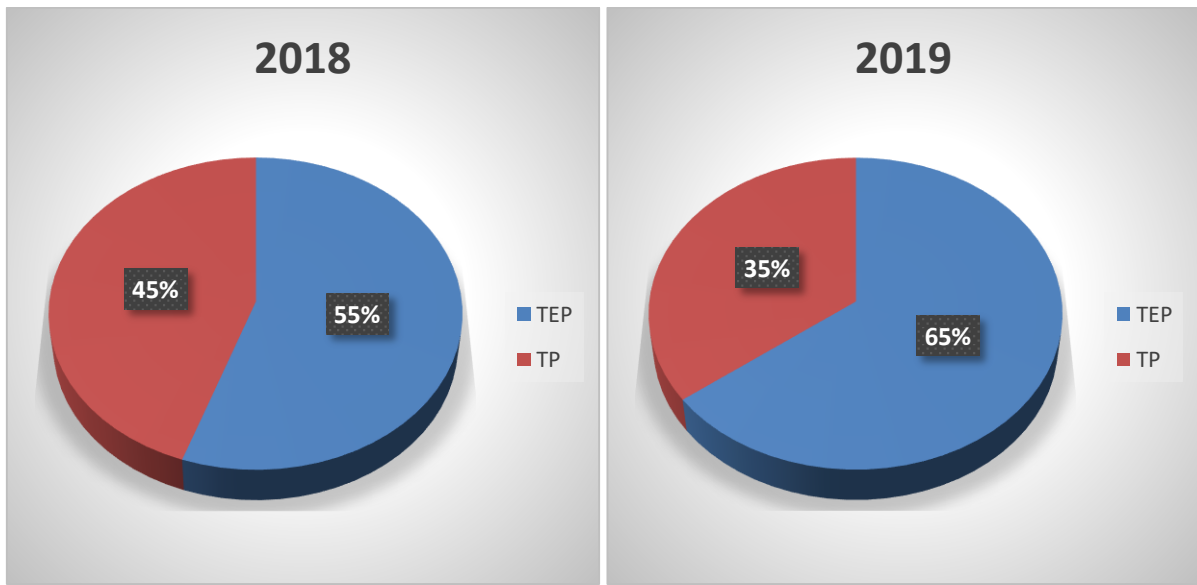


Figure 5.8 : Répartition de la tuberculose en fonction de la localisation

L'incidence de TBEP a été en progression allant de 10% en 2019 en comparaison avec celle de 2018. Cela peut être expliqué par une déficience immunitaire causée par l'appauvrissement des CD4 lors de l'infection pulmonaire par *M. tuberculosis*. Le manque des CD4 permet une diffusion de l'infection à d'autres organes à un stade très précoce (Yao *et al.*, 2014).

La capacité des espèces du MTC à infecter plusieurs tissus au niveau de l'organisme a été la cause de la naissance des nouvelles formes de tuberculose difficile à diagnostiquer dite extra-pulmonaire (Boulaïbal and Chaulet, 2004)

5.3.2 Répartition de la tuberculose extra pulmonaire en fonction de la localisation

Parmi les 55% et 65% des cas de TBEP d'année 2018 et 2019 successivement, 33% des cas de chaque année étaient atteints d'une TBEP ganglionnaire. La tuberculose pleurale présentait

aussi un nombre important ; 7% en 2018 et 11% en 2019. Ces constatations contrastent avec toutes les séries de littérature surtout celle de **Fettouchi-Guellal et al. (2018)**. Ces derniers exposent que la tuberculose ganglionnaire était de 53 % et la tuberculose pleurale étais de 20.5 %. Les deux formes avaient une fréquence supérieure par rapport à d'autres types extra-pulmonaires. De même pour les résultats des études menées par **Khmari et Nafti en 2013** qui ont trouvé que 38 % des atteintes extra-pulmonaires sont des atteintes pleurales et occupant la deuxième place après la tuberculose ganglionnaire.

Tableau 5.5 : Répartition des cas de TBEP d'année 2018 selon leurs localisations

Localisations	Fréquence(%)
TEP non déterminé	10%
TEP cutanée	3%
TEP Ganglionnaire	33%
TEP Péritonéale	2%
TEP pleurale	7%
TEP rénale	1%
TP	45%
Total	100%

Tableau 5.6 : Répartition des cas de TBEP d'année 2019 selon leurs localisations

Localisations	Fréquence(%)
---------------	--------------

TEP non déterminé	16%
TEP cutanée	1%
TEP Ganglionnaire	33%
TEP glande surrénale	1%
TEP péritonéale	2%
TEP pleurale	11%
TP	35%
TP milliaire	1%
Total	100%

5.4 Evolution du traitement

Les 214 cas de tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire, détectés au cours des années 2018 et 2019, ont été classés selon la durée et le résultat du traitement. Une dominance remarquable des cas guéris avec 78 cas enregistrés en 2018 et 42 cas en 2019, avec un seul cas de décès enregistré en 2018 et 2 cas en 2019.

Tableau 5.7 : Répartition des patients selon leur statut évolutif

Durée et évolution		2018 (%)	2019 (%)
Guérison	6 mois	54	37
	9 mois	12	3
	12 mois	8	2
	15 mois	4	0
Décédé		1	2
Au cours de traitement		21	56

Recommandations

Afin d'améliorer la prise en charge ainsi que le traitement de la maladie tuberculeuse il faut tenir compte des recommandations suivantes :

- Assurer un diagnostic précoce pour tous les cas de tuberculose maladie et ce par la mise en place de bonnes pratiques de lutte antituberculeuse en renforçant par les ressources humaines et financières afin de réduire l'incidence ;
- Amélioration du système d'information sur la maladie (données épidémiologiques, enquête autour d'un cas, etc.) ;
- Amélioration des pratiques de soins et de la prévention de la transmission dans les établissements. Ceci va dépendre avant tout de la mise en route du traitement des malades mais repose aussi sur l'isolement des patients contagieux ou suspects de l'être, ce qui demande une révision de l'organisation de l'accueil des patients et des services hospitaliers ainsi que l'adoption de mesures parfois contraignantes (masque de protection) ou difficiles à réaliser (chambre seule).

Le fait que les techniques conventionnelles de microscopie et de culture sont indispensables pour le diagnostic de certitude de la tuberculose, n'exclue jamais la situation épidémiologique qu'elle occupe. Du fait elle nous incite à fournir de plus amples d'efforts pour améliorer et réduire le délai du diagnostic de toute forme confondue de tuberculose d'un côté, et avoir une détection plus rapide que possible pour l'application des antituberculeux et de même la lutte contre les forme résistante dans l'autre côté et ce par :

- l'utilisation des techniques moléculaires en complémentarité avec les techniques de pratique de routine ;
- la consolidation et le renforcement des programmes DOTS (Directly Observed Treatment Short) dans tous les secteurs sanitaire ;
- L'amélioration de niveau de coopération entre les spécialistes du domaine, l'augmentation du niveau de conscience chez les patient concernant la maladie en utilisant des supports adaptés aux contextes locaux (guides, affiches, vidéo), qui aiderait à réduire la transmission et l'augmentation des infections par le BK.

Conclusion

Malgré l'existence d'un programme de lutte antituberculeux, la tuberculose demeure encore un sérieux problème de santé publique en Algérie.

La tuberculose qui est une maladie à déclaration obligatoire, est favorisée par le VIH et des facteurs socio-économiques pénibles.

La recherche bibliographique ainsi que notre stage, nous ont permis d'élargir et approfondir nos connaissances sur la tuberculose.

Les résultats de notre étude épidémiologique sur la population étudiée atteinte de tuberculose ont montré que :

- ✓ La tuberculose extra-pulmonaire est plus élevée que celle pulmonaire ;
- ✓ La prédominance des deux formes ganglionnaires et pleurales ;
- ✓ le sexe féminin est le plus touché ;
- ✓ la tranche d'âge la plus affectée est [15-44] liée à une forte activité qui implique l'exposition aux facteurs de risque ;
- ✓ Quasi absence d'atteinte des enfants de moins de 14 ans qui peut être due à une meilleure prise en charge par les moyens de prévention telle que la vaccination au BCG.

Le traitement efficace est une condition nécessaire, mais elle est loin d'être suffisante, il ne suffit pas de diagnostiquer et de traiter les malades, mais de s'attaquer à la source.

Il est impératif de renforcer la lutte antituberculeuse par la création d'autres centres de prise en charge de la tuberculose, qui doivent être équipés par des laboratoires performants et en personnels spécialisés dans le dépistage, le traitement et le contrôle de la tuberculose.

La fin de l'épidémie de tuberculose est l'une des cibles des objectifs de développement durable. Elle ne pourra être atteinte qu'au moyen d'une approche mixte, combinant des interventions biomédicales, des actions de santé publique, des mesures socioéconomiques et des travaux de recherche et d'innovation.

Références bibliographiques

Ait-khaled N. et Enarson r. (2010) Tuberculose manuel pour les étudiants en médecine. WHO/CDS/TB/99.272.

Ait-Khaled, N., Alarcôn, E., Armengol, R., Bissell, K., Boillot, F., Caminero, J. A., Chen-Yuan, C., Clevenbergh, P., Dlodlo, R., Enarson, D. A., et al. (2010). Prise en charge de la tuberculose: guide des éléments essentiels pour une bonne pratique. 2^{ème} éd. Paris: Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (L'union).

Al Shohaib S. Tuberculosis in chronic renal failure in Jeddah. *J Infect* 2000;40:150—3.

Anane, T. 2003. La tuberculose de l'enfant en Afrique : Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *Med Trop*. **63** : 473-480.

Andrejak., Bonnaud., Cadranel., Chinet. , Marquette. 2010. Tuberculose. Item 106. 26p.

Barberis, I., Bragazzi, N. L., Galluzzo, L. and Martini, M. (2017). The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* 58, E9–E12.

Bem C. Human immunodeficiency virus-positive tuberculous lymphadenitis in Central Africa: clinical presentation of 157 cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:215—9.

Besciu, M. (2009). The Byzantine physicians. *Bulletin of the Transilvania University of Braşov. Medical Sciences* 6, 33–38.

Blumberg HM, Leonard MK, Jr., Jasmer RM. (2005): Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA*; 293(22):2776 – 2784.

Boulaïbal F. et Chaulet P. (2004) La tuberculose en Afrique épidémiologie et mesures de lutte. *Med Trop*; 64 : p 224- 228.

- Boulahbal, f. And Chaulet, p. (2004). La tuberculose en Zfrique épidémiologie et mesures de lutte. *Médecine Tropical* 64, 224– 228.
- Brandt, L., Elhay, M., Rosenkrands, I., Lindblad, E.B., and Andersen, P. (2002) ESAT-6 subunit vaccination against *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 68: 791–795.
- Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR : Tuberculosis: radiologic review. *Radiographics*. 2007. 27:1255-1273.
- Carbonnelle .B, Dailloux.M, Lebrun.L, Maugein.J, Pernot.C, 2003.Cahier de formation Biologie médicale N°29.Mycobactéries Mycobactérioses BIOFORMA formation continue des biologistes, 158 P.
- Cherian G. Diagnosis of tuberculous aetiology in pericardial effusions. *Postgrad Med J* 2004;80:262—6.
- Daniel, T. M. (2000). The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out? *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 4, 395–400.
- Demarche du diagnostic microbiologique d'une tuberculose , Collegiale des enseignants de bacteriologie-virologie-hygiene, Universite Medicale Virtuelle Francophone ,2013.
- Diboune, K., Laouar, L., Fezaa, K., Larbani, B., Taright, S. and Makhloufi, M. . (2017). Prise en charge de la tuberculose dans un SCTMR à Alger sur une période de 5 ans. *Revue des Maladies Respiratoires* 34, A238.
- Dombret, M.-C. 2004 EMC-Médecine. Tuberculose pulmonaire de l'adulte,:406–416.
- Dover, L. G., Cerdeño-Tárraga, A. M., Pallen, M. J., Parkhill, J. and Besra, G. S.(2004). Comparative cell wall core biosynthesis in the mycolated pathogens, *Mycobacterium tuberculosis* and *Corynebacterium diphtheriae*. *FEMS Microbiology Reviews* 28, 225–250.

- Emarson D.A, Rieder H. L, Amadottir T; Trébucq A. (2000) : Prise en charge de la tuberculose: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), Paris, 127p.
- Engin G, Acunas, B, Acunas, G, Tunaci M. Imaging of extrapulmonary tuberculosis. *Radiographics* 2000;20:471—88.
- Fader, T., Parks, J., Khan, N. U., Manning, R., Stokes, S. and Nasir, N. A. (2010). Extrapulmonary tuberculosis in Kabul, Afghanistan: A hospital-based retrospective review. *International Journal of Infectious Diseases* 14, e102–e110.
- Fettouchi-Guellal, S., Fissah, A., Benbetka, Y., Dermech, N., Djami, N., Saadi, K., Khenouf, K. and Guenanfa, Z. (2018). Prise en charge des tuberculoses extrapulmonaire (TEP) au niveau de l'UCTMR de Bab-El-Oued (Alger) durant trois ans 2013–2015. *Revue des Maladies Respiratoires* 35, A267.
- Figueiredo AA, Lucon AM. Urogenital tuberculosis: update and review of 8961 cases from the world literature. *Rev Urol* 2008;10:207—17.
- Fine PEM. BCG vaccines and vaccination. In : Reichman LB, Hershfield ES. *Tuberculosis – a comprehensive international approach*. New York :Marcel Dekker ; 2000. pp. 503–22.
- Fiske CT, Griffin MR, Erin H, Warkentin J, Lisa K, Arbogast PG, et al. Black race, sex, and extrapulmonary tuberculosis risk: an observational study. *BMC Infect Dis* 2010;10:16.
- Freney j; Renand F; Hansen W et Bollet C. (1992) : *Manuel de bacteriologie Clinique, scientifique* Elsevier Paris ; 711p, 597-612.
- Frith, J. (2014). History of tuberculosis Part 1 – Pthisis, consumption and the White Plague. *Journal of Military and Veterans' Health* 22.
- Gordin FM, Matts JP, Miller C, Brown LS, Hafner R, John SL. (1997): A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection

- who are at high risk for tuberculosis. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med*; 337(5):315 – 320.
- Gutierrez, M. C., Brisse, S., Brosch, R., Fabre, M., Omais, B., Marmiesse, M., Supply, P. and Vincent, V. (2005). Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathogens* 1, e5.
- Haddaoui.H, Mrabet.F, Aharmim.M, Bourkadi.J.2019. Tuberculose extrapulmonaire multi résistante: à propos de 7 cas.
- Herrmann JL, Tailleux L, Nigou J, Giquel B, Puzo G, Lagrange PH, Neyrolles O. (2006) :The role of human dendritic cells in tuberculosis: protector or non-protector? *Rev Mal Respir.* 23: 6S21-6S28.
- Hershkovitz, I., Donoghue, H. D., Minnikin, D. E., Besra, G. S., Lee, O. Y.-C., Gernaey, A. M., Galili, E., Eshed, V., Greenblatt, C. L., Lemma, E., et al. (2008). Detection and Molecular Characterization of 9000-Year-Old *Mycobacterium tuberculosis* from a Neolithic Settlement in the Eastern Mediterranean. *PLoS ONE* 3, e3426.
- Hunter, P. (1990). Reproducibility and indices of discriminatory power of microbial typing methods. *Journal of Clinical Microbiology* 28: 1903-1905.
- Hussaini., J, Mutusamy., S, Rahmat., O, Rajagopalan., R, Narayanan., P. 2012. Base of Tongue Tuberculosis: A Case Report. *Acta. Medica. Iranica.* 50(2): 151-152.
- INSP ,2015. Institut National de Santé Publique, 2015.
- Kapoor R, Ansari MS, Mandhani A, Gulia A. Clinical pre-sentation and diagnostic approach in cases of genitourinarytuberculosis. *Indian J Urol* 2008;24:401—5.
- Ketata.W, Rekik.WK, Ayadi.H, Kammoun.S ; 2012 ,Revue de pneumologie clinique 68 (5), 282.
- Khamari, K. and Nafti, S. (2013). Pourquoi la tuberculose extrapulmonaire (TEP) est en progression constante en Algérie ? *Revue des Maladies Respiratoires* 30, A174.

- Khan, E. A. and Starke, J. R. (1995). Diagnosis of Tuberculosis in Children: Increased Need for Better Methods. *Emerging Infectious Diseases* 1, 115–123.
- Lanoix J-P, Douadi Y, Borel A, Andrejak C, El Samad Y, Ducroix J-P, et al. Traitement de la tuberculose ganglion-naire : des recommandations à la pratique. *Med Mal Infect* 2011;41:87—91.
- Leung CC, Li T, Lam TH, Yew WW, Law WS, Tam CM et al. (2004): Smoking and tuberculosis among the elderly in Hong Kong. *Am J Respir Crit Care Med*; 170(9):1027–1033.
- Long R, Ellis E, eds. Canadian tuberculosis standards. 6th ed. Ottawa, ON, Canada: Canadian Lung Association and Public Health Agency of Canada, 2007.
- Ludwig B, Lazarus A. Musculoskeletal tuberculosis. *Dis Mon* 2007;53:39—45.
- Luquero, F., Sanchez-Padilla, E., Simon-Soria, F., Eiros, J. and Golub, J. (2008). Trend and seasonality of tuberculosis in Spain, 1996–2004. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 12, 221-224(4).
- Malhotra P, Aggarwal AN, Agarwal R, et al. Clinical characteristics and outcomes of empyema thoracis in 117 patients: a comparative analysis of tuberculous vs. non-tuberculous aetiologies. *Respir Med* 2007;101:423—30.
- Mathys.V, 2010. Contribution à la compréhension des mécanismes moléculaires de résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux agents antituberculeux, Thèse de docteur en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques. Institut Scientifique de Santé Publique (ISP); Laboratoire de Pathologie Moléculaire de la Tuberculose, P 21.
- Mazza-Staldera J, Nicoda L, Janssens J.-P. : La tuberculose extrapulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires* 2012. 29: 566–578.
- Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PD, Zellweger JP, Grzemska M et al. (1999): Tuberculosis management in Europe. Task Force of the European

- Respiratory Society (ERS), the World Health Organization (WHO) and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), Europe Region. *Eur Respir J*; 14(4):978 – 992.
- Morán-Mendoza.O, Marion.S.A, Elwood.K, Patrick.D, FitzGerald.J.M, 2010 Facteurs de risque de développement de la tuberculose : un suivi des sujets-contact de cas de tuberculose pendant 12 années 14(9):1112–1119.
- Mostowy S, Behr MA. (2005): The origin and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Chest Med*; 26(2):207–2vi.
- Nateche-Metiaz F., 2007. Biodiversité génétique et profil de résistance des souches de *Mycobacterium tuberculosis* isolées à Alger 2000-2006, thèse doctorat d'état, P 34-35.
- Nyamogoba, H. and Mbuthia, G. (2018). Gender-age distribution of tuberculosis among suspected tuberculosis cases in western Kenya. *Medicine Science International Medical Journal* 1–5.
- OMS (2016). Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde (2016).
- OMS (2019). Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde (2019).
- OMS (2020). Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde (2020).
- Orme M. (2001): The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if I ever meet one). *Int Tuberc Lung Dis*; 5(7):589 – 593.
- Peirse, M. and Houston, A. (2017). Extrapulmonary tuberculosis. *Medicine* 45, 747– 752.
- Pertuiset E. Tuberculose vertébrale de l'adulte. In: EMC -Appareil locomoteur. Paris: Elsevier Masson SAS; 2010 [15-852-A-10].
- Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR.Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the UnitedStates, 1993—2006. *Clin Infect Dis* 2009;49:1350—7.

PLNAT, 2011. Programme National de Lutte Contre la Tuberculose, 2011.

Ramakrishnan L. (2012): Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nat Rev Immunol*.

Roquette M., Chabert M., Gobert S., Morellato N., 2007 : Guide des analyses spécialisées (5ème édition, Pasteur CERBA laboratoire, Elsevier Masson SAS et laboratoire Pasteur CERBA), P 705.

Santecool (2017). Tuberculose et antibiorésistance : des chercheurs lillois inventent un nouveau prototype de médicament. Santecool.

Shaikh, N. S. and Sawarkar, S. P. (2017). Targeting Approaches for Effective Therapeutics of Bone Tuberculosis. *Journal of Pharmaceutical Microbiology* 3. Tuberculose | *physiopathologie* (2018).

Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004;120:305—15.

Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. (1999): Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons (Cochrane review). Issue 4. Oxford, the Cochrane Library.

Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska-Koseła M, Chiotan DI, Pace-Asciak A, Slump E, et al. Challenges in diagnosing extra-pulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Euro Surveill* 2013;18:1—9.

Source référentiel Collège des Enseignants de Pneumologie de pneumologie (CEP) ,2018).

Suh KW, Park CS, Lee JT, Lee KG. Diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis with fine needle aspiration biopsy and cytologic examination under ultrasonographic guides. *Yonsei Med J* 1993;34:328—33.

Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009;59:167—87.

- Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005;4:160—70.
- Toloba .Y, Diallo.S, Maïga.Y, Sissoko.B, Keïta.B.2012. Miliare tuberculeuse au Mali pendant la décennie 2000—2009.
- vanina.G, 2006. Combiner analyse spatiale et épidémiologie pour l'aide à la décision dans la lutte contre La tuberculose en guyane française, thèse présentée à l'université d'orléans pour obtenir le grade de docteur de l'université d'orléans; discipline : environnement et santé, P 220.
- WHO (2017). Global tuberculosis report
- Wise GJ, Shteynshlyuger A. An update on lower urinary tract tuberculosis. *Curr Urol Rep* 2008;9:305—13.
- Woldehanna S, Volmink J. (2004): Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*; (1):CD000171.
- Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler AH, Marrs CF, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004;38:199—205.
- Yao.S, Huang.D, Chen.CY, Halliday.L, Wang.RC, Chen.ZW, *The Journal of Immunology* 192 (5), 2120-2132.
- Zink, A. R., Sola, C., Reischl, U., Grabner, W., Rastogi, N., Wolf, H. and Nerlich, A. G. (2003). Characterization of Mycobacterium tuberculosis Complex DNAs from Egyptian Mummies by Spoligotyping. *Journal of Clinical Microbiology* 41, 359–367.

Annexe A

Les types de prélèvements

On distingue deux types de prélèvements :

1 D'origine pulmonaire

Ces prélèvements comprennent : les crachats, le tubage gastrique, l'aspiration ou les lavages bronchiques.

1.1 Les crachats

Les échantillons d'expectoration sont les prélèvements les plus fréquemment reçus au laboratoire. Chez un malade suspect de tuberculose pulmonaire il convient, chaque fois que possible, de recueillir trois échantillons selon les modalités suivantes:

- Après la consultation dans un centre de santé, un dispensaire ou une polyclinique, ou lorsque le malade se présente au laboratoire, le premier échantillon est recueilli sous la supervision de l'infirmier dans un crachoir rigide, à ouverture large, avec un couvercle à vis, fermant hermétiquement. L'infirmier explique au malade que l'expectoration doit se faire après un effort de toux profond et vigoureux afin de ramener des mucosités bronchiques.

- L'infirmier confluence alors un deuxième crachoir au malade et lui demande de recueillir un deuxième prélèvement durant la nuit ou le matin au réveil (over night ou collection de spécimen) et de le ramener le plus rapidement possible au laboratoire.

-Lorsque le malade revient un troisième prélèvement peut être fait sur place (spot specimen).

Le risque de dissémination de « gouttelettes infectantes » est considérable lorsque le malade tousse : aussi le prélèvement doit être effectué à l'extérieur de la consultation ou du laboratoire ou dans une pièce isolée, devant une fenêtre ouverte et loin de toute autre personne (Ali halassa , 2009).

1.2 Tubage gastrique

Cette technique de prélèvement est utilisée chez les enfants et les malades qui n'arrivent pas à expectorer. Les enfants de moins de 12 ans et les femmes sont habituellement incapables d'expectorer volontairement.

Dans ces cas, le tubage gastrique à jeun (le matin), pour recueillir les sécrétions bronchiques dégluties durant la nuit, est nécessaire pour retrouver le bacille de la tuberculose par l'examen directe et la culture. Cette technique nécessite une courte hospitalisation du malade, la veille au soir (Ali halassa , 2009).

1.3 Aspiration ou lavage bronchique

Les brossages et les liquides de lavages alvéolaires recueillis lors d'une fibroscopie sont aussi contributifs dans le diagnostic de tuberculose. À la suite de ces examens endoscopiques, les recherches par tubages se révèlent souvent positives (Ali halassa , 2009).

2 D'origine extra-pulmonaire

Il faut distinguer deux types de prélèvements :

2.1 D'origines extra-pulmonaires contaminées

Ils proviennent des collections purulentes s'écoulant à l'extérieur et dont la souillure est inévitable malgré les précautions aseptiques prises lors du prélèvement.

On distingue :

- Les urines : les premières urines du matin sont préférées ;
- Les pus d'abcès fistuleux ;

- Tous les autres produits pathologiques prélevés sans précautions d'asepsie. (Yala &Tazir , 2007).

2.2 D'origine extra-pulmonaire non contaminé

Ce sont les liquides séreux ou séropurulents se trouvant dans les cavités fermées. Ils sont recueillis par ponction dans un tube stérile après désinfection de la peau, tel que :

- Le liquide céphalo-rachidien (LCR).
- Le liquide pleural.
- Le liquide péritonéal ou péricardique.
- Les biopsies chirurgicales (Yala &Tazir , 2007).

Annexe B

Tableau 1 : Catégories de traitement et les régimes de chimiothérapie correspondante (Manuel de la Lutte Antituberculeuse ,2011)

Catégorie de traitement	Groupes de malades	Régimes de chimiothérapie	
		Phase initiale	Phase d'entretien
I	<ul style="list-style-type: none"> . Nouveaux cas de TP à frottis positif . Nouveaux cas de TP à culture positive seulement . Nouveaux cas de TP à frottis négatif mais à lésions parenchymateuses évolutives (non cavitaires) . Primo infection avec opacité pulmonaire . Formes sévères de TP et de TEP 	2 HRZE	4 HR
II	Cas de TP déjà traités par un primo traitement <ul style="list-style-type: none"> . Rechute . Reprise évolutive après interruption prématurée . Echec 	2 SHRZE/ 1 HRZE	5 HRE
III	<ul style="list-style-type: none"> . Primo infection symptomatique sans opacité pulmonaire . Formes communes de TEP (Adénopathies périphériques, Pleurésies, ascite, tuberculose osseuse) 	2HRZ	4 HR
IV	<ul style="list-style-type: none"> . Cas chroniques (après échec ou rechute du traitement de la catégorie II). . Cas de TP à bacilles multirésistants 	Régimes standardisés ou individualisés de 3 ^{ème} ligne	

Annexe C

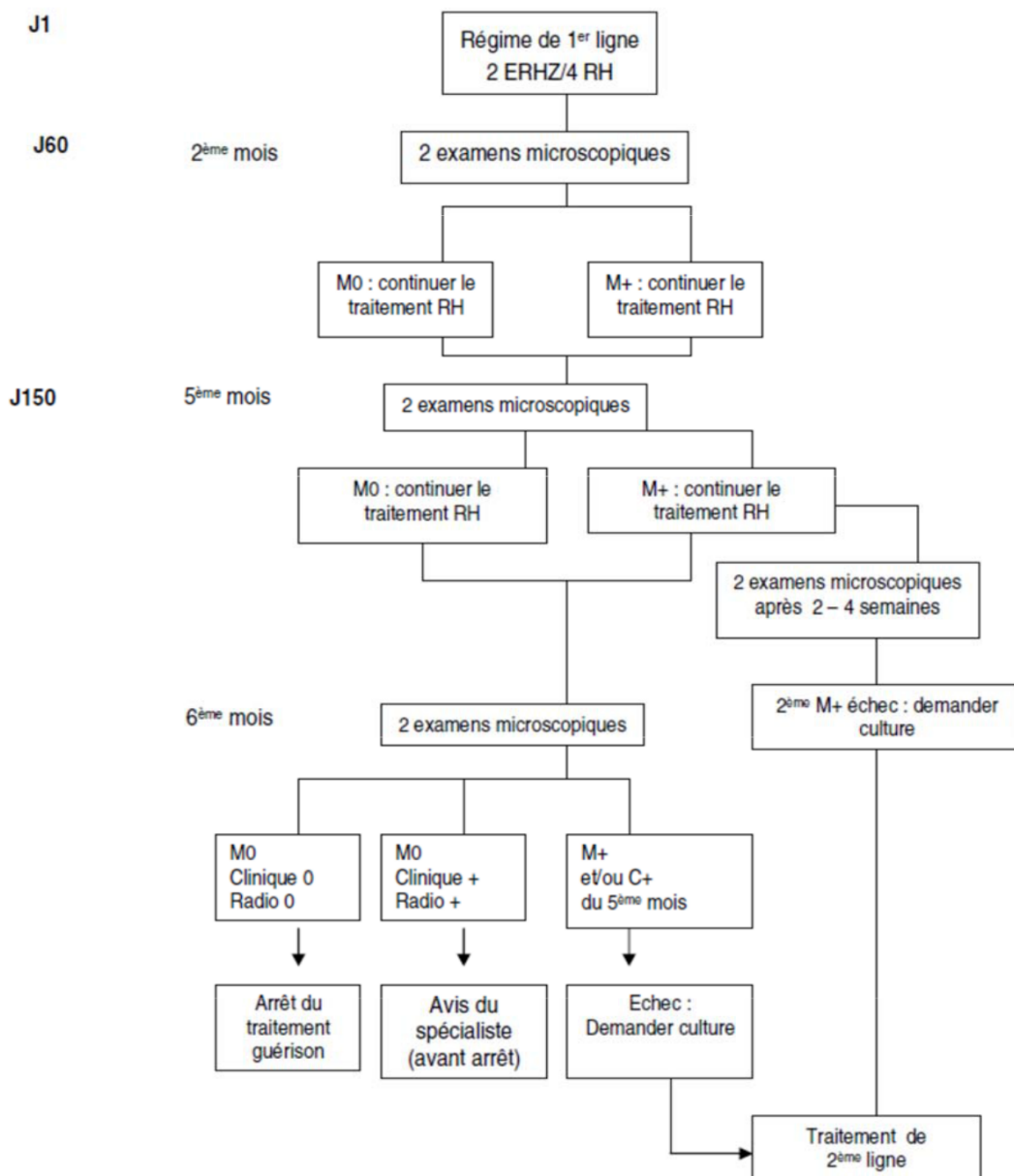


Figure 1 : Arbre de décision pour traiter et surveiller un nouveau cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive (Manuel de la Lutte Antituberculeuse ,2011)

Annexe D

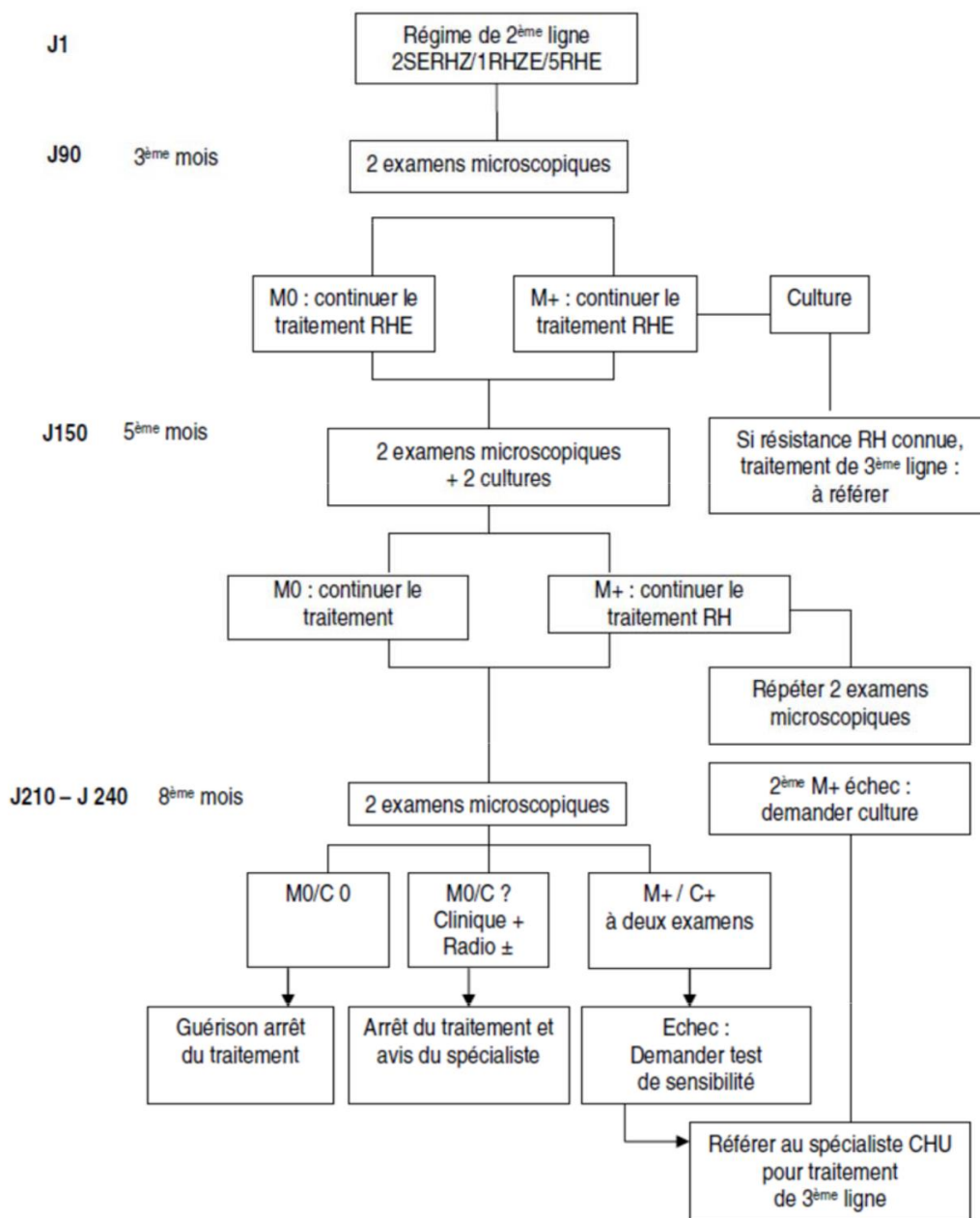


Figure 2 : Arbre de décision pour traiter un malade déjà traité par un régime de 1^{ère} ligne et admis en traitement de 2^{ème} ligne (Manuel de la Lutte Antituberculeuse ,2011)

Annexe E

Tableau 2 : Registre de la tuberculose du SCTMR (page de gauche du registre) (Manuel de la Lutte Antituberculeuse ,2011)

Numéro d'ordre (1)	Date d'enregistrement (2)	Nom et Prénom (3)	Sexe H/F (4)	Age (5)	Adresse Complète (6)	Date du début du traitement (7)	Lieu du début du traitement (8)	Régime de traitement (9)	TP ou TEP (10)		Type des malades **					
									Localisation	Preuve	N (11)	R (12)	B(13)	REP(14)	T (15)	A (16)

9 catégories de traitement = I, II, III, IV

** Mettre une croix dans la colonne appropriée de 11 à 16

11 N = Nouveau cas : malade qui n'a jamais reçu de traitement antituberculeux (ou pris moins d'un mois)

12 R = Rechute : malade qui a été déclaré guéri mais qui a à nouveau des frottis positifs

13 E = Echec : malade qui présente deux frottis positifs au 5^{ème} mois de traitement ou au-delà.

14 REP = Reprise du traitement : malade qui a interrompu le traitement pendant 2 mois ou d'avantage et qui revient avec des frottis positifs.

15 T = Transfert (in) : malade transféré dans le secteur et venant d'un l'établissement publique de sante de proximité

16 A = Autre, n'entrant dans aucune des catégories précédentes

Annexe F

Tableau 3 : Registre de la tuberculose du SCTMR (page de droite du registre) (Manuel de la Lutte Antituberculeuse ,2011)

Résultats des examens bactériologique de contrôle :									Date d'arrêt du traitement ***						Observation
En haut : indiquer les résultats				En bas : la date de l'examen					Guéri (26)	Traitement terminé (pas d'examen bactériolo- (27)	Décédé (28)	Echec (29)	Perdu de vue (30)	Transféré vers (31)	
Pré-traitement		Fin du 2 ^{ème} mois (nouv.Cas) ou du 3 ^{ème} mois (retrait)		Fin du 4 ^{ème} ou 5 ^{ème} mois		6 ^{ème} mois ou 8 ^{ème} mois		Au-delà du 6 ^{ème} ou 8 ^{ème} mois frottis (25)							
Frottis (17)	Cult. (18)	Frottis (19)	Cult. (20)	Frottis (21)	Cult. (22)	Frottis (23)	Cult. (24)								

*** Mettre la date dans la colonne appropriée

- 26 Guéri : traitement terminé avec résultats négatifs à 2 reprises ou davantage à 5 et 6 mois (régime standard) ou à 5,8, ou plus de 8 mois (régime de retraitement)
- 27 Traitement terminé : avec un seul résultat négatif ou sans contrôle Bactériologique après le 4^{ème} mois
- 28 Malade décédé avant la fin du traitement quelle qu'en soit la cause

- 29 Echec : Frottis positifs 5 mois après le début de la chimiothérapie
- 30 Perdu de vue : malade ayant cessé de se présenter dans les structures de santé pendant deux mois consécutifs avant la fin du traitement
- 31 Transféré vers : Indiquer la date d'arrêt du traitement dans l'UCTMR
- 32 Indiquer le nom du secteur où le malade a été transféré obtenus dans le secteur à la fin du traitement