

Année: 2020

Thèse N°: 89

ACTUALITES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Ahmed El Mehdi CHARIF

Né le 31 Mai 1993 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Mycobacterium; Tuberculose; Poumon; Prévention; Vaccin

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969 : Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA



1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie –Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Décembre 1988

Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbès Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha

Radiothérapie
Biophysique



Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. ŞENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAoui Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. EL MESNAoui Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali Réanimation

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAoui CHAFIQ
 Pr. TOUFIQ Jallal

Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMMPA
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Traumatologie - Orthopédie
 Gynécologie -Obstétrique
 Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM

Pédiatrie
 Traumatologie - Orthopédie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Médicale

Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Néphrologie
 Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie Directeur Hôp.A



Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Pr. TACHINANTE Rajae

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia

Pr. AJANA Fatima Zohra

Pr. BENAMR Said

Pr. CHERTI Mohammed

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Pr. EL HASSANI Amine

Pr. EL KHADER Khalid

Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Pr. BENABDELJIL Maria

Pr. BENAMAR Loubna

Pr. BENAMOR Jouda

Pr. BENELBARHDADI Imane

Pr. BENNANI Rajae

Pr. BENOACHANE Thami

Pr. BEZZA Ahmed*

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Pr. BOUMDIN El Hassane*

Pr. CHAT Latifa

Pr. DAALI Mustapha*

Pr. EL HIJRI Ahmed

Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed

Pr. ETTAIR Said

Pr. GAZZAZ Miloudi*

Pr. HRORA Abdelmalek

Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Neurochirurgie

Anesthésie-Réanimation

Médecine Interne

Neurologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Générale

Cardiologie

Anesthésie Réanimation

Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*

Urologie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation

Neurologie

Néphrologie

Pneumo-phtisiologie

Gastro-Entérologie

Cardiologie

Pédiatrie

Rhumatologie

Anatomie

Radiologie

Radiologie

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Neuro-Chirurgie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*

Neuro-Chirurgie

Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*



Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURLAH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAQURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie



Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire, *Directeur Hôpital Ibn Sina Mé*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhoussaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie



Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Neuro-chirurgie Directeur Hôp.des Spécialités
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie-Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Directeur ERSSM

Décembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar



Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha*

* Enseignants Militaires

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métabolique
Microbiologie



Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique



DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES:

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*Enseignants Militaires



2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz Applications	Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 04/02/2020

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

 Chef de Service des Ressources Humaines
Abdellah KHALED



Dédicaces



A ma très chère mère

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A ma grande mère

Ce travail est le résultat de tes prières incessantes et de ton amour.

*Tu adorais me voir en train d'apprendre et tu étais toujours présente
pour que je ne me reste sur le bon chemin .*

A mon frère Mohamed et Ma sœur Mouna

A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.

*Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et je vous souhaite à tous
beaucoup de bonheur et réussite dans votre vie.*

A tous mes très chers amis (es)

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous les membres de ma famille,

Petits et grands

Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère.



Remerciements



A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur M.ZOUHDI

Professeur de Bactériologie CHU – Avicenne, Rabat

*L'honneur que vous nous accordez en présidant ce travail, n'a d'égal
que notre profonde gratitude et reconnaissance.*

*Veuillez trouver ici, Monsieur, l'expression de notre haute estime et
notre grand respect.*

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Monsieur Y.SEKHSOKH

***Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat***

***Chef de Service du Laboratoire de Recherche et de Biosécurité -
P3,***

Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat

*En acceptant d'encadrer ce travail, vous nous avez fait un grand
honneur, Vous nous avez toujours accueilli avec bienveillance et aidé à
mener à bien cette thèse.*

*Veillez, Monsieur, accepter l'expression de notre dévouement, notre
profond respect et notre reconnaissance.*

A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame S.TELLAL

Professeur de Biochimie Hôpital Militaire d'Instruction

Mohammed V, Rabat

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail, nous sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil très aimable et votre aide précieuse.

Veillez croire en nos sentiments les plus respectueux.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur A.GAOUZI

Professeur De Pédiatrie, Hôpital d'enfant, P2, Rabat

*Nous avons l'honneur de vous compter parmi les membres du jury de
notre thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profond respect
et nos vifs remerciements*



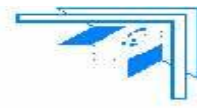
Liste des abréviations



Liste des abréviations

ADA	: Adénosine désaminase
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin
BK	: Bacille de Koch
CO	: Monoxyde de Carbone
CRI	: Colorimetric Redox Indicator
DOT	: Directly Observed Treatment
ED	: Examen direct
EFV	: Efavirenz
FPP	: Pièce faciale filtrante contre les particules
IFN	: Interféron
IDR	: intradermoréaction à la tuberculine
IGRA	: Interferon - gamma – release Assay
IMID	: Médicament immunomodulateurs
IRIS	: Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
ITL	: Infection tuberculeuse latente
LAT	: Lutte anti tuberculeuse
MF	: Microscope à fluorescence
MGIT	: Methode mycobacterial growth indicator tube
MO	: Microscope optique
MODS	: Technique microscopique observation drug susceptibility

MT	: Miliaire tuberculeuse
NFS	: Numération formule sanguine
NRA	: Nitrate réductase
ODD	: Objectifs du développement durable
OMD	: Objectifs millénaire de développement
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: Polymérase chain reaction
PNLAT	: Programme nationale de lutte anti tuberculeuse
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aigue
SPLF	: Société de pneumologie de langue française
SSE	: Statut socioéconomique
TAR	: Traitement antivirale
TB	: Tuberculose
TB-MR	: Tuberculose multirésistante
TB-RR	: Tuberculose résistante à la rifampicine
TBEP / TEP	: Tuberculose extra pulmonaire
TDM	: Tomodensitométrie
TDM-HR	: Tomodensitométrie haute résolution
TPBC	: Tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée
TPM +	: Tuberculose pulmonaire à microscopie positive
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine



Liste des illustrations



Liste des tableaux

Tableau I: La tuberculose maladie incurable.....	9
Tableau II: Profil de la tuberculose au Maroc en 2018.....	22
Tableau III: Apport du MODS dans le diagnostic de la tuberculose par rapport au milieu liquide et solide.	47
Tableau IV: Performance du diagnostic de la tuberculose extra pulmonaire par le Genexpert MTB/RIF	49
Tableau V: Indications des principales techniques de diagnostic	52
Tableau VI: Posologies recommandées pour les médicaments antituberculeux	59
Tableau VII: Approche de la prise en charge des effets indésirables des antituberculeux fondée sur les symptômes.....	66

Liste des figures

Figure 1: Mort au champ de courses (1901).....	5
Figure 2: Carnet antituberculeux (1938)	10
Figure 3: L'organisme en forme de tige violette : M.tuberculosis	12
Figure 4: La tuberculose dans le monde en 2017.....	21
Figure 5: Profil de la tuberculose au Maroc jusqu'à 2016.....	22
Figure 6: Cas notifiés au Maroc selon la tranche d'âge et le sexe, 2018.....	23
Figure 7: Distribution proportionnelle des cas de tuberculose par région, 2017	24
Figure 8: Histoire naturelle de la tuberculose	26
Figure 9: Un foyer de Ghon calcifié (flèche) vu dans la périphérie de la zone gauche moyenne et des adénopathies hilaires calcifiées, également appelées complexe de Ranke.	28
Figure 10: A) Calcifications bilatérales apicales et B) hilaires droites ; C) foyers apicaux nodulaires de calcifications de Simon résultant d'une infection initiale suivant une propagation hématogène	28
Figure 11: Radiographie thoracique (A) et coupes TDM en fenêtre médiastinale (B, C) et pulmonaire (D) après injection de produit de contraste montrant de multiples adénopathies médiastinales associées à des anomalies parenchymateuses homolatérales. En TDM, ces adénopathies ont un centre nécrotique. Noter également une cavitation au sein de la condensation pulmonaire ainsi qu'une sténose de la bronche ventrale du lobe supérieur droit	35
Figure 12: Coupe TDM en fenêtre pulmonaire (A, B) montrant des condensations avec cavitation du lobe supérieur droit associées aux signes typiques de tuberculose (nodules de contours irréguliers et/ou troués, micronodules de distribution centrolobulaire).	37
Figure 13: Radiographie thoracique (A) et coupes TDM en fenêtre pulmonaire (B–D) montrant en TDM une atteinte bronchique caractéristique de la maladie avec irrégularités des lumières bronchiques, aspect de coiffe périlobovascular et fistule broncho cavitaire. Les cavités ont dans ce cas une paroi fine et les micronodules une distribution centrolobulaire typique avec respect des régions immédiatement sous-pleurales (aspect d'« arbres en bourgeons ») et un regroupement en amas (ou cluster) dans le segment dorsal du lobe	

supérieur gauche. Une reconstruction en projection d'intensité minimum permet de mieux mettre en évidence la fistule broncho cavitaire (D)38

Figure 14: Radiographie thoracique (A) et coupes TDM en fenêtre pulmonaire (B, C) illustrant la dissémination bronchogène nodulaire et micronodulaire de la maladie. Les nodules sont formés de la confluence de micronodules au sein d'un lobule pulmonaire secondaire dessinant un aspect de rosette acinaire.....40

Figure 15: Radiographie thoracique (A à C) et coupes TDM en fenêtre médiastinale (D) et pulmonaire (E, F) chez un patient suivi et traité pour fistule œsobronchique sur nécrose ganglionnaire sous-carénaire. Initialement, la fistule est responsable d'une atélectasie lobaire inférieure droite (A). A deux mois (B, E), après pose d'une prothèse endo-œsophagienne, on note l'absence de communication avec la bronche après opacification œsophagienne et une extension des foyers pneumoniques. La fistule à six mois était fermée avec amélioration des images pulmonaires et apparition d'un collapsus cicatriciel du lobe inférieur droit.....42

Figure 16: MT au microscope optique sous forme de bâtonnets rouges.....45

Figure 17: Colonies jaunes rugueuses de M.tuberculosis en culture sur milieu solide.....46

Figure 18: Schéma du suivi de la tuberculose pulmonaire63

Figure 19: Recul estimé du nombre de cas de tuberculose d'ici 203080



Sommaire



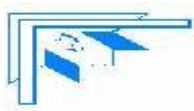
Introduction	1
I. Histoire de la tuberculose	4
II. Epidémiologie	11
1. Agent pathogène.....	12
2. Modes de Transmission	14
3. Facteurs favorisants.....	15
3.1. Facteurs liés au cas index.....	15
3.1.1. Charge bacillaire	15
3.1.2. Proximité d'un cas infectieux.....	16
3.2. Facteurs liés à l'individu.....	16
3.2.1. Conditions immunosuppressives	16
3.2.2. Malnutrition.....	17
3.2.3. Jeune âge	17
3.2.4. Diabète.	17
3.3. Facteurs socioéconomiques et comportementaux	18
3.3.1. Tabagisme.....	18
3.3.2. Alcool.....	19
3.3.3. Pollution de l'air intérieure	19
3.4. Facteurs démographiques (ethniques).....	19
3.5. Problèmes du système de santé	20
4. Répartition géographique.....	20
4.1. Dans le monde.	20
4.2. Au Maroc.....	22
III. Physiopathologie.....	25
1. Infection primitive	27
2. Infection latente :	27
3. Maladie active.....	29
IV. Diagnostic	32
1. Diagnostic Clinique	33

1.1. Contexte épidémiologique évocateur.....	33
1.2. Signes généraux.....	33
1.3. Signes cliniques respiratoires	33
1.4. Signes cliniques extra-respiratoires	34
2. Radiographie.....	34
2.1. Aspect en imagerie de la tuberculose primaire.....	34
2.2. Aspect en imagerie de la tuberculose post primaire	36
2.2.1. Cavitation	37
2.2.2. Dissémination nodulaire.....	39
2.2.3. Atteinte bronchique.....	41
2.2.4. Fistulisation pleurale et médiastinale.....	41
2.2.5. Endartérite oblitérante.....	43
3. Diagnostic biologique	43
3.1. Bactériologie.....	44
3.1.1. Prélèvements.....	44
3.1.2. Examens conventionnels	44
3.1.2.1. Microscope optique (MO)	44
3.1.2.2. Microscope à fluorescence (MF)	45
3.1.2.3. Culture	45
3.1.2.3.1. Culture dans un milieu solide.....	45
3.1.2.3.2. Culture dans un milieu liquide	46
3.1.3. Examens non conventionnels	47
3.1.3.1. Technique microscopie observation drug susceptibility (MODS).....	47
3.1.3.2. Test à la nitrate réductase (NRA).....	47
3.1.3.3. Colorimetric Redox Indicateur (CRI)	47
3.2. Histologie	48
3.3. Biologie moléculaire.....	48
3.3.1. Technique d'amplification génique, la polymérase chain reaction (PCR).....	48
3.3.2. Xpert MTB/RIF (Genexpert).....	49
3.4. Autres techniques.....	49

3.4.1. Examens biologiques	50
3.4.1.1. Tests interféron gamma release assays (IGRA).....	50
3.4.1.2. Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)	50
3.4.1.3. Dosage de l'activité adénosine désaminase (ADA).....	51
3.4.2. Sérologie.....	51
3.4.3. Autres méthodes	51
3.5. Indications	52
V. Evolution -Complications.....	53
1. Régression lésionnelle	54
1.1. Tuberculose primaire	54
1.2. Tuberculose secondaire.....	55
2. Aspect typique de séquelles	55
2.1. Tuberculose primaire	55
2.2. Tuberculose post-primaire.....	56
VI. Traitement.....	57
1. Principes du traitement antituberculeux	58
2. Médicaments antituberculeux	58
3. Schémas thérapeutiques.....	59
3.1. Schémas thérapeutiques pour les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire	60
3.2. Schémas thérapeutiques pour les patients antérieurement traités.....	60
3.2.1. En cas de faible risque de multi résistance.....	60
3.2.2. En cas de risque élevé de multi résistance	61
4. Autres traitements pharmacologiques	61
5. Modalités pratiques du traitement.....	61
5.1. Bilan pré thérapeutique	61
5.2. Règles générales du traitement.....	62
5.3. Isolement en milieu hospitalier	62
6. Suivi du traitement.....	63
6.1. Surveillance de l'efficacité du traitement	63

6.2. Surveillance de la tolérance.....	64
6.2.1. Conduite à tenir devant un effet indésirable aux antituberculeux	64
6.2.2. Conduite à tenir devant une atteinte hépatique.....	65
6.2.3. Conduite à tenir devant une réaction cutanée	65
6.2.4. Conduite à tenir devant une fièvre	66
6.2.5. Conduite à tenir devant des troubles digestifs	66
7. Critères de guérison	67
8. Situations particulières.....	67
8.1. Localisations particulières.....	67
8.1.1. Tuberculose neuroméningée.....	67
8.1.2. Tuberculose disséminée	67
8.1.3. Tuberculose ganglionnaire	68
8.1.4. Tuberculose ostéo-articulaire	68
8.2. Traitement de la tuberculose en cas de pathologies associées	69
8.2.1. Pathologie hépatique	69
8.2.2. Insuffisance rénale	69
8.2.3. Tuberculose et immunodépression	69
8.3. Tuberculose pendant la grossesse et l'allaitement.....	70
8.4. Traitement de l'infection latente tuberculeuse (ILT).....	70
9. Perspectives d'avenir	71
VII. Prévention de la tuberculose.....	73
1. Principes de prévention.....	74
1.1. Mesures de prévention de contact.....	74
1.2. Vaccination par le BCG	75
1.2.1. Principes et objectifs du vaccin	75
1.2.2. Méthode d'administration	75
1.2.3. Complications du BCG	75
1.2.4. Population à vacciner par le BCG.....	76
1.3. Perspectives	76
2. Organisation de la prévention de la tuberculose.....	76

2.1. DOTS	77
2.2. Plan mondial Halte à la tuberculose	77
2.3. Organisation de la lutte à l'échelle d'un pays	78
2.4. Stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose d'ici 2035	78
2.4.1. Indicateurs	78
2.4.2. Principes	79
2.4.3. Mettre fin à l'épidémie de tuberculose.....	79
2.4.4. Atteindre les cibles définies.....	80
VIII. Prévention de la tuberculose au Maroc	81
1. Progrès de la LAT au Maroc.....	82
1.1. Investissement en matière de la LAT.....	82
1.1.1. Offre de soins.....	82
1.1.2. Atteinte de la cible 6-C des OMD	82
1.1.3. Performances du PNLAT	84
2. Approche intégrée mettant la LAT au cœur de toutes les politiques	85
2.1. Approche sanitaire :	85
2.2. Approche droits humains	85
2.3. Approche multisectorielle	85
3. Plan stratégique national de prévention et contrôle de tuberculose 2018-2021	85
Conclusion	86
Résumés	88
Bibliographie et Webographie	92



Introduction



La tuberculose est une maladie infectieuse granulomateuse chronique causée par le *Mycobacterium Tuberculosis* ou Bacille de koch, qui est généralement situé dans les poumons, bien qu'il puisse affecter d'autres organes. Elle se transmet de personne à personne par inhalation d'aérosols contaminés par le bacille, qui est éliminé par des personnes malades quand ils toussent, parlent ou éternuent.

Malgré qu'un diagnostic précoce et un traitement approprié permettraient de guérir la plupart des patients, avec pour conséquence la diminution des sources d'infection et des risques de contracter la maladie dans la population, en raison de certains problèmes de fonctionnement du système de santé dans la gestion de la maladie, comme l'absence de détection des cas, l'abandon de traitements existants et, plus récemment, l'émergence de résistances aux médicaments antituberculeux traditionnels, la tuberculose reste actuellement un important problème de santé publique, en raison de sa grande morbi-mortalité.

Même si un réseau de diagnostic adéquat de la maladie et le traitement et le suivi des cas, il existe d'autres facteurs qui déterminent l'émergence de la maladie telles que les conditions environnementales, sociales, sanitaires et individuelles qui sont facteurs prédisposant de la tuberculose. Surpopulation, malnutrition, sida, abus d'alcool et mauvaises conditions de vie Diminue l'immunité en permettant l'apparition de la maladie.

Il arrive aussi que d'autres troubles qui affectent l'immunité prédisposent à la tuberculose, comme le diabète et d'autres troubles respiratoires chroniques. On estime qu'il y a actuellement 10 millions de nouveaux cas de patients par an dans le monde.

Les objectifs de notre travail sont :

1. Décrire les caractéristiques épidémiologiques de la tuberculose pulmonaire dans le monde et au Maroc.
2. Décrire les caractéristiques bactériologiques de *M. tuberculosis*.
3. Décrire la pathogénie et la physiopathologie de l'infection tuberculeuse.
4. Énumérer les facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire.
5. Réunir les arguments anamnestiques, cliniques et radiologiques permettant de suspecter une tuberculose pulmonaire évolutive.

6. Décrire les techniques de prélèvement bactériologique permettant le diagnostic d'une tuberculose pulmonaire.
7. Réunir les arguments bactériologiques nécessaires au diagnostic d'une tuberculose pulmonaire.
8. Planifier la prise en charge thérapeutique de la tuberculose pulmonaire.
9. Préciser les mesures préventives et les indications de la chimio prophylaxie en cas de tuberculose pulmonaire.



I. Histoire de la tuberculose



Il faudrait plusieurs livres (et peut-être que cela ne serait pas suffisant) pour raconter l'histoire, grande et petite, de la tuberculose.

Une affiche réaliste de la Ligue française contre le péril vénérien date de 1902 illustre la perfection de la situation du début du XX^e siècle (Figure 1). La scène se passe sur un champ de course. La mort, monocle en main, sablier posé sur la balustrade sur laquelle elle s'appuie, regarde l'arrivée d'une course hippique bien particulière. Avec 150 000 morts par an, le cheval -tuberculose - devance d'une course tête le cheval - Syphilis - (140 000 morts). A cette époque, avec 40 000 morts annuels, le cheval - cancer - était largement distancé : il figure tout juste sur l'affiche ! La situation a bien changé.



Figure 1: Mort au champ de courses (1901) [1].

La tuberculose était il y a peu de temps une maladie mortelle dans les pays dits industrialisés. Elle le reste d'ailleurs dans de nombreux pays du monde. Nous sommes ici très loin des nombreux témoignages qui confèrent aux patients atteints de tuberculose une sorte d'élan créateur.

La tuberculose a toujours existé, dès la préhistoire. En tout cas, pour citer l'une des civilisations les plus prestigieuses, on sait qu'elle n'a épargné ni le petit peuple de l'ancienne l'Egypte, ni les prêtres, ni même le Pharaon. Des signes évidents de tuberculose osseuse sont visibles sur des momies égyptiennes. Des symptômes d'atteinte pleurale ou parenchymateuse ont été détectés sur les poumons prélevés avant les opérations de momification et conservés dans des vases canope. Aménophis IV (Akhenaton) et son épouse, Néfertiti, furent atteints de tuberculose [2]. . Pendant les siècles suivants, la tuberculose sévira sans discontinuer, de la Grèce antique à la Renaissance, ou à l'instar de la syphilis.

Pour un médecin d'aujourd'hui la consultation des descriptions anciennes pourrait prêter à sourire. Mais il faut bien se garder de réagir ainsi. Bayle (1774-1816) distingue 6 formes de phtisie pulmonaire : tuberculose (pour tubercule), granuleuse (miliaire), mélando-arthrosiques, ulcéreuse, calculeuse et cancéreuse. A l'Evidence, la phtisie désigne alors un syndrome très disparate ou la tuberculose (la vraie) voisine avec d'autres affections. Le << tubercule >> peut siéger sur le larynx, le péritoine, le foie, le rein, la vessie, les ganglions mésentériques. C'est à Rend Laennec (1781-1826), principal inventeur de la méthode anatomo-clinique, que l'on doit d'avoir proposé une conception unitaire de la tuberculose, une maladie autonome dont la lésion anatomique de base (le tubercule) passe par différents stades : miliaire, cru et enkysté [3]. Plus tard, cette conception sera vivement combattue par l'anatomiste allemand Rudolf Virchow (1821-1902) pour qui le tubercule et le caséum étaient de nature différente, le caséum n'étant pas particulier à la tuberculose, mais pouvant se développer au cours d'autres processus infectieux ou inflammatoires [3].

En pédiatrie, il faut retenir les noms de Rilliet et Barthez. Partisans de la méthode anatomoclinique, mais conscients de ses limites, ils ont vivement soutenu l'unicité de la tuberculose dont ils décrivirent les 2 principales formes, pulmonaire et pleurale. Rétrospectivement, on se rend compte qu'avec des moyens assez dérisoires (la percussion et l'auscultation) ils se sont aperçus que les enfants tuberculeux dont la respiration était rauque étaient probablement atteints de compressions trachéo-bronchiques. Ils ont montré l'importance et la fréquence de l'atteinte des ganglions bronchiques, souvent associées à une atteinte du parenchyme (ce qui préfigure le complexe primaire de Koch). Ils ont aussi constaté

que, contrairement à ce qui se passait chez les adultes, les hémoptysies étaient plutôt rares chez les enfants. Rilliet et Barthez ont également distingués la pleurésie tuberculeuse des pleurésies chroniques non tuberculeuses [3].

Dans l'ancienne Europe, la tuberculose a été si fréquente que beaucoup de symptômes et affections lui furent attribués. Dans les << familles de tuberculeux >>, la moindre toux, une fatigue, des douleurs thoraciques (etc.) étaient génératrices d'une angoisse non compréhensible. Des anomalies aussi fréquentes que les adénopathies cervicales ont suscité une peur ancestrale et des croyances multiples.

Avant le 24 mars 1882, date de la découverte par Robert Koch (1843-1910) du bacille (BK) qui portera désormais son nom, le mécanisme de la tuberculose est le sujet d'âpres controverses. L'existence de nombreux cas familiaux fait évoquer une prédisposition héréditaire. Toutefois plusieurs auteurs mettent l'accent sur des facteurs favorisants : carences alimentaires, alimentation artificielle, excès de farines, hygiène défectueuse, maladies infectieuses intercurrentes, coqueluche et surtout rougeole (etc.). Mais, curieusement, une contribution qui aurait pu être décisive celle de Jean-Antoine Villemin (1827-1892) est tombée dans l'oubli, même si de nombreuses salles de pneumo-phthisiologie ont porté le nom de ce grand médecin. En effet, au cours d'une séance de l'Académie nationale de médecine (5 décembre 1865), Villemin montra que la tuberculose était une maladie infectieuse, contagieuse et inoculable, donc évitable. La conception officielle (« la tuberculose est une maladie héréditaire d'origine constitutionnelle ») devait s'effondrer comme un château de cartes avec la découverte du bacille acido alcoolique résistant par Koch, ce qui lui valut le prix Nobel de médecine en 1905.

A la fin du XIXe et au début des XXe siècles, les découvertes vont se succéder à un rythme accéléré :

- 1891: découverte du phénomène de Koch (l'inoculation de BK au cobaye déjà tuberculisé entraîne une réaction locale nécrotique due à la tuberculine sécrétée par le BK) ;
- 1907: application par Von Pirquet du phénomène de Koch au diagnostic de la tuberculose (c'est l'intradermoréaction à la tuberculine) ;

- 1908-1910: perfectionnement des techniques avec l'IDR de Mantoue et la percutiréaction ou timbre tuberculinique de Moro.

Autour des années 1950, il est possible de définir une histoire naturelle de la tuberculose et de se référer à un glossaire précis.

- La contamination, le plus souvent respiratoire et d'origine humaine, d'un enfant jusque-là indemne est suivie par une phase d'incubation : c'est la phase antiallergique décrite par Debré et Racquet.
- La primo-infection est marquée par le développement d'un chancre d'inoculation (le plus souvent peu visible ou non visible) et d'une (ou de plusieurs) adénopathies satellites : c'est le complexe primaire de Ghon et Ranke.
- L'infection tuberculeuse entraîne le développement d'une immunité cellulaire qui, apparaissant en une quinzaine de jours, est détectable par le virage des réactions cutanées à la tuberculine.
- L'expression de la primo-infection tuberculeuse va de la latence complète jusqu'à des signes généraux avec une altération de l'Etat général, des sueurs et de la fièvre qui peut être importante (typhobacillose de Landouzy).
- La tuberculose initiale est le plus souvent latente (simple virage des tests tuberculiniques). Elle est dénommée patente s'il existe des symptômes généraux, et/ou radiologiques, et/ou bactériologiques.
- La tuberculose dite tertiaire est due à une réinfection endogène, ce qui souligne l'importance du traitement de toutes les primo-infections latentes (chimio prophylaxie) [4].

Jusqu'à la grande guerre, on peut dire que la tuberculose était une maladie incurable malgré un grand nombre de tentatives thérapeutiques dont l'essentiel est résumé sur le (Tableau 1).

Tableau I: La tuberculose maladie incurable.

Médicaments	Digitale (1810) Solution de lugol (1829) Gourdon et créosote (1832) Arséniate de soude (1840) Huile de foie de morue(1849) Calcithérapie (1860)
Mesures diététiques	Lait d'ânesse Suralimentation
Physiothérapie	Equitation Gymnastique
Climatothérapie	Héliothérapie (UV) Cures d'air pur Climatothérapie d'altitude

Après des espoirs déçus (1890-1912), le XX e siècle aura vu se succéder des mesures préventives et curatives de plus en plus efficaces dont l'essentiel est résumé ci-dessous :

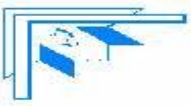
- Collapsothéraie (Forlanini et Murphy, 1894-1898)
- Tuberculinothérapie (Koch, 1890)
- Sérothérapie (Ch.Richet ,1892)
- Essais de vaccinations (Bruschettini , 1909)
- BCB (Calmette et Guérin, 1927)
- Chirurgie : Segmentectomie (Friedlander , 1935), Pneumonectomie (Bruner et Nissen , 1929-1931)
- Streptomycine (Waksman, 1944)
- Acide para amino salicylique ou PAS (Lehman, 1946)
- Hydrazide de l'acide nicotinique ou INH (Chorine, 1945)
- Ethionamide , Prothiomamide (Grumbach , 1956)

- Kanamycine (Umezawa, 1957)
- Ethambutol (Wilkinson, 1961)
- Rifampicine (Sensi, 1966)

Un dépistage radiologique de masse est mis en œuvre après la guerre de 1939-1945, fixe (dans les dispensaires antituberculeux) et mobile (à l'aide de camions radio photographiques vers 1960). La lutte contre la tuberculose a suscité un nombre considérable de publicités qui visaient à promouvoir les outils thérapeutiques de l'époque et, surtout, à délivrer des messages sanitaires dont la pertinence demeure souvent intacte. La carte postale a constitué l'un des meilleurs supports de ces messages dont beaucoup restent toujours valables à une époque moderne ou, paradoxalement, les gestes simples de l'hygiène corporelle (se laver les mains) ont été oubliés ! Les journaux satyriques n'ont pas été en reste stigmatisant pêle-mêle la poussière, le lait de vache, les chirurgiens (etc.). Chaque année, la campagne du timbre antituberculeux était l'occasion de diffuser des conseils sanitaires et de récolter un financement via la vente par les écolières et les écoliers des carnets de timbres et de vignettes qui déclinaient des messages simples • (Figure 2)



Figure 2: Carnet antituberculeux (1938) [1].



II. Epidémiologie



1. Agent pathogène

L'organisme en forme de tige violette est une bactérie de tuberculose. Ce nom, qui signifie `` bactérie fongique ", fait référence à la forme du bacille lorsqu'il se développe dans un laboratoire: vu au microscope, il forme des tas de petites tiges avec des couches protectrices autour d'eux et ressemble ainsi à un champignon (Figure 3) [5].

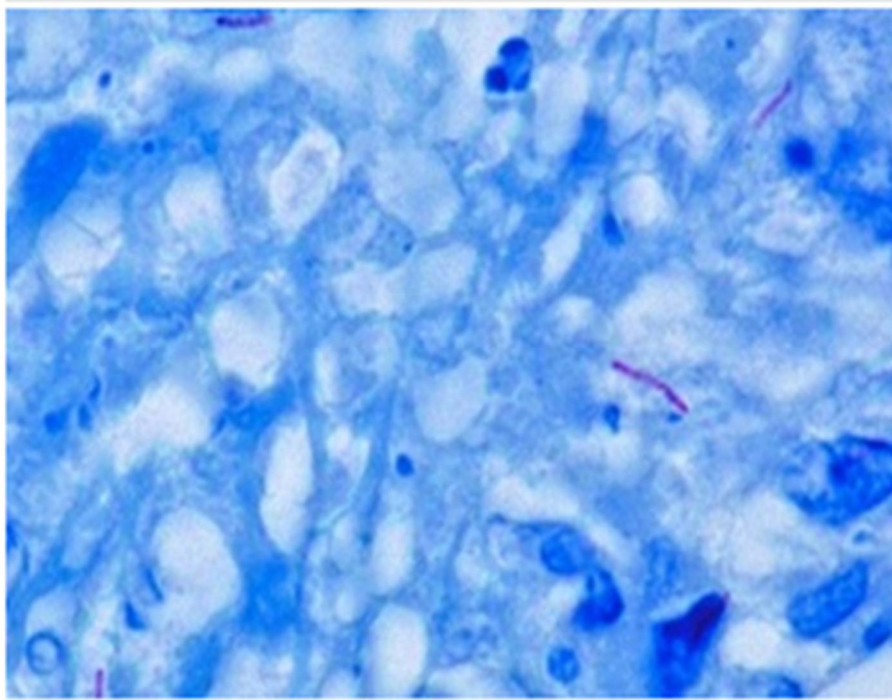


Figure 3: Organisme en forme de tige violette : *M.tuberculosis* [5]

Au fur et à mesure que les méthodes scientifiques progressaient, les chercheurs ont découvert que non seulement les humains étaient infectés par la tuberculose, mais qu'il existait également une forme de tubercule qui infectait les vaches et d'autres animaux. Tirant son nom du mot latin pour «vache», ce bacille s'appelait *Mycobacterium bovis*. Au cours des dernières décennies, un certain nombre d'autres sous-groupes de mycobactéries ont été découverts, ceux-ci sont maintenant communément appelés mycobactéries autres que la tuberculose.

En Afrique du Sud, 99% de toutes les infections tuberculeuses chez l'homme sont causées par *M. tuberculosis*, bien qu'un petit nombre d'infections soient dues à *M. bovis*.

Le vaccin BCG est une version importante « artificielle » de *M. bovis* : au début du 20^e siècle, les scientifiques ont développé une version du bacille appelée Bacillus Calmette-Guérin (BCG) qui était beaucoup moins infectieuse et agressive. Cette version est maintenant utilisée pour vacciner les gens. En l'injectant dans le corps, il déclenche une réponse du système immunitaire et construit une meilleure réponse immunitaire contre la « vraie » *M. tuberculosis* tout en étant suffisamment inoffensif pour ne pas provoquer d'infection tuberculeuse.

M. tuberculosis est rapidement tué par exposition directe au soleil. S'il est protégé du soleil, il reste vivant et infectieux jusqu'à dix semaines (par exemple dans la salive séchée). C'est un petit bacille qui peut résister à la plupart des désinfectants et reste souvent à l'état dormant. Pour survivre, il a besoin d'oxygène : on l'appelle ainsi une bactérie aérobie.

Il se développe lentement, se reproduit toutes les 24 à 48 heures. Ceci est extrêmement lent pour les bactéries. Il existe d'autres bactéries qui se reproduisent toutes les 20 minutes.

Le bacille a un corps en forme de tige et mesure environ 0,2 millimètre de long. Il ne peut pas être vu à l'œil nu, il faut un microscope pour le détecter. Le corps du bacille est entouré d'une paroi cellulaire qui protège le contenu de la cellule contre l'environnement extérieur. À l'intérieur du bacille se trouvent ce qu'on appelle des organites, de petites micro-unités qui garantissent que le bacille peut créer l'énergie dont il a besoin pour survivre.

Dans son anatomie, il ressemble à beaucoup d'autres bactéries, mais il a des caractéristiques uniques qui rendent son diagnostic et son traitement difficiles. Sa paroi cellulaire est extraordinairement épaisse et complexe. Une substance appelée acide mycolique se trouve sur la paroi cellulaire et protège le bacille contre la réponse immunitaire du corps. Ce sont ces acides mycoliques qui sont également responsables d'une caractéristique particulière de toutes les mycobactéries, qui est utilisée pour identifier *M. tuberculosis* dans les tests de diagnostic.

Habituellement, les bactéries sont identifiées en ajoutant des colorants à la surface du laboratoire sur laquelle elles se développent. Différentes bactéries ont différentes manières de répondre aux agents de coloration, ce qui permet aux scientifiques de les différencier. En raison de sa paroi cellulaire épaisse avec les acides mycoliques, *M.tuberculosis* ne répond pas très bien aux agents de coloration. En fait, il est très difficile de colorer une mycobactérie.

Il existe une technique spécifique pour colorer les mycobactéries: la coloration de Ziehl-Neelsen, du nom des deux médecins allemands qui l'ont décrite pour la première fois. Lorsqu'ils sont colorés avec une teinture Ziehl-Neelsen, les acides mycoliques prennent rapidement la couleur et les retiennent à l'intérieur du bacille. Au microscope, le bacille est considéré comme une tige rouge vif, tandis que la surface sur laquelle il pousse est colorée en bleu. Toutes les bactéries qui réagissent de cette manière à la coloration sont appelées bactéries résistantes aux acides. . Un échantillon de crachats (le mucus craché par les voies respiratoires inférieures) est coloré, Si des bactéries résistantes aux acides sont découvertes, il s'agit très probablement de *M.tuberculosis*. Le rapport de laboratoire indiquera alors «AFB positif», ce qui signifie que des bactéries résistantes aux acides ont été détectées et que le patient souffre de tuberculose.

2. Modes de Transmission

M. tuberculosis est transporté dans des particules en suspension dans l'air,

Appelées noyaux de gouttelettes, de 1 à 5 microns de diamètre.

Des noyaux de gouttelettes infectieuses sont générés lorsque des personnes atteintes de tuberculose pulmonaire ou laryngée toussent, éternuent, crient ou chantent.

Selon l'environnement, ces minuscules particules peuvent rester suspendues dans l'air pendant plusieurs heures. *M. tuberculosis* se transmet par voie aérienne, pas par la surface contact.

La transmission se produit lorsqu'une personne inhale des noyaux de gouttelettes contenant *M. tuberculosis*, et les noyaux de gouttelettes traversent la bouche ou les voies nasales, les voies respiratoires supérieures et les bronches pour atteindre les alvéoles des poumons.

3. Facteurs favorisants

Le risque de progression de l'exposition aux bacilles de la tuberculose est un processus en deux étapes régi par des facteurs de risque exogènes et endogènes. Les facteurs exogènes jouent un rôle clé dans l'accentuation de la progression de l'exposition à l'infection, parmi lesquels la charge bacillaire dans les expectorations et la proximité d'un individu à un cas de tuberculose infectieuse sont des facteurs clés. De même, des facteurs endogènes entraînent la progression de l'infection vers la tuberculose active. Outre des facteurs de risque bien établis (tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la malnutrition et le jeune âge), des variables émergentes telles que le diabète, la pollution de l'air intérieur, l'alcool, la consommation de médicaments immunosuppresseurs et la fumée de tabac jouent un rôle important à la fois au niveau individuel et démographique. Il est également démontré que les facteurs socioéconomiques et comportementaux augmentent la sensibilité à l'infection. Des groupes spécifiques tels que les travailleurs de la santé et la population autochtone courent également un risque accru d'infection et de maladie tuberculeuse.

3.1. Facteurs liés au cas index

3.1.1. Charge bacillaire

Des études épidémiologiques menées au milieu du XXe siècle ont montré que les cas à frottis positif sont plus infectieux que les autres [6,7].

Un patient expectoré positif non traité peut infecter environ 10 personnes par an, et chaque cas à frottis positif peut conduire à deux nouveaux cas de tuberculose, dont au moins un sera infectieux [8, 9].

On s'attend à ce que les patients à frottis négatifs aient un nombre de bacilles réduit par rapport aux patients à frottis positif, mais ils peuvent également transmettre une infection, des études expérimentales confirmant que la dose infectante de bacilles de *M. tuberculosis* peut être de un à dix bacilles seulement [10, 11].

3.1.2. Proximité d'un cas infectieux.

.Les contacts étroits des cas de tuberculose infectieuse, y compris les contacts familiaux et les soignants / agents de santé, sont plus à risque d'être infectés par *M.Tuberculosis* et de développer une tuberculose active primaire

3.2. Facteurs liés à l'individu

3.2.1. Conditions immunosuppressives

La coïnfection par le VIH est le facteur de risque immunosuppresseur le plus puissant pour développer une TB active [12]. L'Afrique australe a la prévalence la plus élevée d'infection par le VIH et l'incidence la plus élevée de tuberculose avant l'ère du VIH / sida. Dans les six pays d'Afrique australe où la prévalence du VIH chez les adultes est supérieure à 20%, les taux estimatifs de notification des cas de tuberculose sont de 461 à 719 pour 100 000 par an. En comparaison, le taux de notification aux États-Unis était de 5 pour 100 000 par an [13]. La coïnfection par le VIH augmente considérablement les chances de réactivation d'une infection latente [14] et augmente la progression rapide de la tuberculose après une infection primaire ou une réinfection [15–17].

La coïnfection par le VIH aggrave la gravité de la tuberculose, tandis que la coïnfection par la TB accélère également la réplication du VIH dans les organes affectés, notamment les poumons et la plèvre [18]. L'immunité à médiation cellulaire est un élément crucial de la défense de l'hôte contre *M. tuberculosis* qui est affaiblie par l'infection par le VIH, ce qui augmente les risques de réactivation de la tuberculose et entraîne généralement une dissémination généralisée provoquant la TBEP. La tuberculose accélère également la progression du VIH en augmentant l'activation immunitaire systémique [19].

Par conséquent, la coïnfection entraîne une augmentation du taux de progression de la maladie et de la mortalité chez les patients pour de multiples raisons [20, 21].

Les personnes atteintes de troubles inflammatoires à médiation immunitaire (IMID) sont également connues pour présenter un risque accru de développer une tuberculose active, en particulier après l'utilisation du facteur de nécrose tumorale (TNF) - inhibiteurs alpha pour traiter une variété de maladies auto-immunes [22, 23].

3.2.2. Malnutrition

Des études ont montré que la malnutrition (micro et macro-carence) augmente le risque de tuberculose en raison d'une altération de la réponse immunitaire [24, 25]. La tuberculose peut elle-même entraîner une malnutrition en raison de la diminution de l'appétit et des modifications des processus métaboliques. L'association entre la malnutrition et la tuberculose a été démontrée par des essais sur le vaccin BCG menés aux États-Unis à la fin des années 1960, estimant que les enfants souffrant de malnutrition sont deux fois plus susceptibles de contracter la tuberculose que leurs pairs bien nourris [26].

3.2.3. Jeune âge

Les enfants sont plus à risque de contracter l'infection. Des études ont montré que 60 à 80% des sujets exposés à un cas à frottis positif étaient infectés, contre seulement 30 à 40% à un cas source à frottis négatif [27–29].

La plupart des manifestations de la maladie se développent au cours de la première année suivant l'infection primaire, identifiant la première année suivant l'exposition comme la période la plus à risque. Les enfants atteints d'une infection primaire avant 2 ans ou après 10 ans couraient un risque accru de développer une maladie [30].

Le risque le plus élevé de mortalité liée à la tuberculose à la suite d'une infection primaire est survenu pendant la petite enfance. Le risque est tombé à 1% entre 1 et 4 ans, avant de remonter à plus de 2% de 15 à 25 ans [29, 30]. Ces résultats ont fourni la base scientifique des pratiques classiques d'enquête sur les contacts, qui se concentrent sur les enfants de moins de 5 ans dans la plupart des pays en développement et tous les contacts familiaux dans la plupart des pays industrialisés.

3.2.4. Diabète.

Il a été démontré que le diabète augmente le risque de TB active [31, 32]. On estime que 70% des personnes atteintes de diabète vivent actuellement dans des pays à revenu faible ou intermédiaire,[33] et les taux augmentent régulièrement dans les régions où la tuberculose est endémique, notamment en Inde et en Afrique subsaharienne.[34] Une revue systématique comparant 13 études examinant l'association entre le diabète et la tuberculose a révélé que les patients diabétiques avaient un risque environ trois fois plus élevé de développer la tuberculose par rapport à ceux sans diabète [35].

Les preuves biologiques soutiennent la théorie selon laquelle le diabète altère directement les réponses immunitaires innées et adaptatives, accélérant ainsi la prolifération de la tuberculose. La diminution de la production d'IFN- γ et d'autres cytokines a diminué l'immunité aux cellules T [36] et la chimio taxie réduite chez les neutrophiles des patients diabétiques [37] jouerait un rôle dans l'augmentation de la propension des patients diabétiques à développer une tuberculose active. Une association inverse où la TB peut induire une intolérance au glucose et détériorer le contrôle glycémique chez les sujets diabétiques a également été identifiée [38].

3.3. Facteurs socioéconomiques et comportementaux

L'urbanisation rapide observée dans les pays en développement et le statut socioéconomique (SSE) des individus ont également démontré leur influence sur la sensibilité d'une personne à l'infection. La charge de morbidité tuberculeuse suit un fort gradient socioéconomique entre et au sein des pays où les plus pauvres présentent le risque le plus élevé [39, 40]. Les personnes ayant un faible SSE sont exposées à plusieurs facteurs de risque évoqués ci-dessus (notamment la malnutrition, la pollution de l'air intérieur, l'alcool, etc.), ce qui augmente leur risque de tuberculose. Les personnes dont le SSE est plus faible ont plus de chances d'être exposées à des endroits surpeuplés et moins ventilés et ont peu d'installations de cuisson sûres. Les populations marginalisées, y compris les détenus, ont plus de chances de contracter la tuberculose [41], principalement en raison des conditions de vie surpeuplées et de la coïnfection par le VIH et l'abus de drogues injectables [42]. Bien que les taux de tabagisme soient plus élevés chez les personnes appartenant à un SSE inférieur, l'alcool, le VIH et le diabète ne sont pas bien corrélés avec un SSE inférieur [39].

3.3.1. Tabagisme

Des explications biologiques, notamment une altération de la clairance de la sécrétion muqueuse [43], une diminution de la capacité phagocytaire des macrophages alvéolaires [44, 45] et une diminution de la réponse immunitaire et / ou de la lymphopénie CD4 + due à la nicotine dans les cigarettes [45], ont été invoquées comme raisons d'une sensibilité accrue à la tuberculose pulmonaire [46].

3.3.2. Alcool

L'alcool a été reconnu comme un facteur de risque élevé de tuberculose [47], et une méta-analyse récente d'études épidémiologiques moléculaires a établi que l'alcool était un facteur de risque de regroupement ou de transmission récente de TB. Une revue systématique de 3 études de cohorte et de 18 études cas-témoins a conclu que le risque de tuberculose active est substantiellement élevé ($RR = 2,94$, $IC\ 95\% = 1,89-4,59$) chez les personnes qui boivent plus de 40 g d'alcool par jour et / ou ont un trouble de consommation d'alcool [47]. Les raisons de l'augmentation du risque comprennent l'altération du système immunitaire, en particulier dans la modification des molécules de signalisation responsables de la production de cytokines [48].

3.3.3. Pollution de l'air intérieure

Dans les pays en développement, le pourcentage d'utilisation de combustibles solides pour la cuisine est supérieur à 80% [49]. La fumée de bois de chauffage ou de biomasse était auparavant reconnue comme un facteur de risque indépendant de tuberculose. Il existe cependant des données limitées sur le mécanisme par lequel la fumée de biomasse provoque des maladies pulmonaires chroniques [50]. Il est également démontré que la combustion de la biomasse libère de grandes particules telles que le monoxyde de carbone (CO), l'oxyde d'azote, le formaldéhyde et les hydrocarbures poly aromatiques qui peuvent se déposer profondément dans les alvéoles et causer des dommages considérables [51–52] .

3.4. Facteurs démographiques (ethniques)

3.4.1. Population autochtone

Les autochtones ont une prévalence supérieure à la moyenne de facteurs de risque prédisposant à la tuberculose tels que l'insuffisance rénale, le diabète, l'abus d'alcool et le tabagisme [53–54]. En outre, des facteurs socioéconomiques tels que le surpeuplement et la pauvreté sont des contributeurs connus à ce fardeau.

3.5. Problèmes du système de santé

Les preuves en provenance de Chine ont démontré des gains grâce au renforcement des systèmes de santé (en améliorant la notification grâce aux rapports en ligne), grâce auxquels les références à l'hôpital sont passées de 59% à 87% et la contribution des cas de tuberculose pulmonaire à expectorations positives des hôpitaux a doublé, passant de 16% à 33%. En revanche, les problèmes du système de santé tels que les retards de diagnostic et de traitement augmentent la durée pendant laquelle les cas actifs sont infectieux, entretenant ainsi la transmission de la tuberculose [55].

4. Répartition géographique

4.1. 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 [56].

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 représentaient respectivement 32 % et 11 % des cas. Sur l'ensemble des cas de tuberculose, 8,6 % étaient des personnes vivant avec le VIH [56].

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 [56].

La tuberculose pharmaco résistante 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 multi résistante) 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 multi résistante 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 [55].

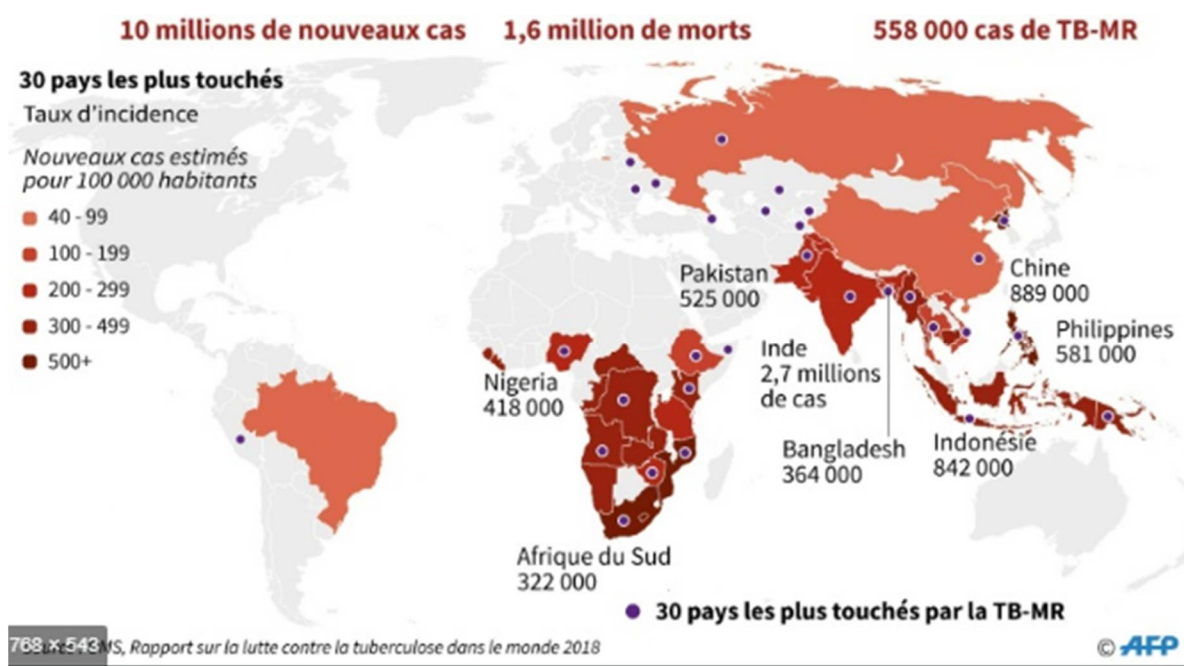


Figure 4: Tuberculose dans le monde en 2017 [57].

4.2. Au Maroc

La fréquence de la tuberculose est élevée au Maroc. Selon les dernières estimations de l'OMS, le nombre de cas incidents de tuberculose était de 36.000 pour l'année 2018, soit une incidence de 99 nouveaux épisodes de tuberculose pour 100.000 habitants (vs 107 en 2015) [58].

Pour la même année : la mortalité liée à cette maladie a été estimée à 2900 décès chez les VIH négatives et 82 chez les VIH positives (vs 3.200 en 2015), soit un taux de mortalité de 8,23 pour 100.000 habitants (vs 9,4 en 2015) [58].

Tableau II: Profil de la tuberculose au Maroc en 2018

Population 2018		36 million
Estimations de la charge de TB ^a , 2018	Nombre (en milliers)	Taux (pour 100 000 habitants)
Incidence totale de la TB	36 (30–41)	99 (85–114)
Incidence de la TB chez les VIH positives	0.5 (0.15–1.1)	1.4 (0.42–3)
Incidence de TB-MR/RR ^{oo}	0.53 (0.25–0.9)	1.5 (0.7–2.5)
Mortalité de la TB chez les VIH négatives	2.9 (1.8–4.3)	8 (4.9–12)
Mortalité de la TB chez les VIH positives	0.082 (0.023–0.18)	0.23 (0.06–0.5)

Proportion estimée de cas de TB avec TB-MR/RR, 2018	
Nouveaux cas	1% (0.42–1.8)
Cas déjà traités	10% (8.8–12)

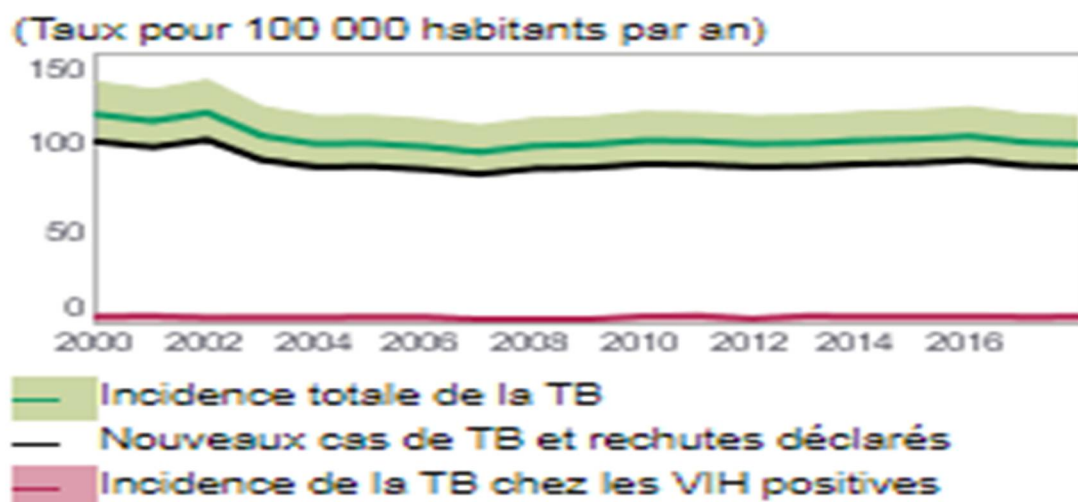


Figure 5: Profil de la tuberculose au Maroc jusqu'à 2016[58].

En général, la tuberculose est plus fréquente dans le genre masculin que dans le genre féminin. Cette différence est surtout liée au fait que les hommes développent beaucoup plus la tuberculose pulmonaire par rapport aux femmes ; le ratio de l'incidence notifiée de la tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée (TPBC) homme/femme a augmenté de 1,5 en 2018. Cette différence entre les deux genres n'est pas retrouvée pour la TEP. (Figure 6) [58].

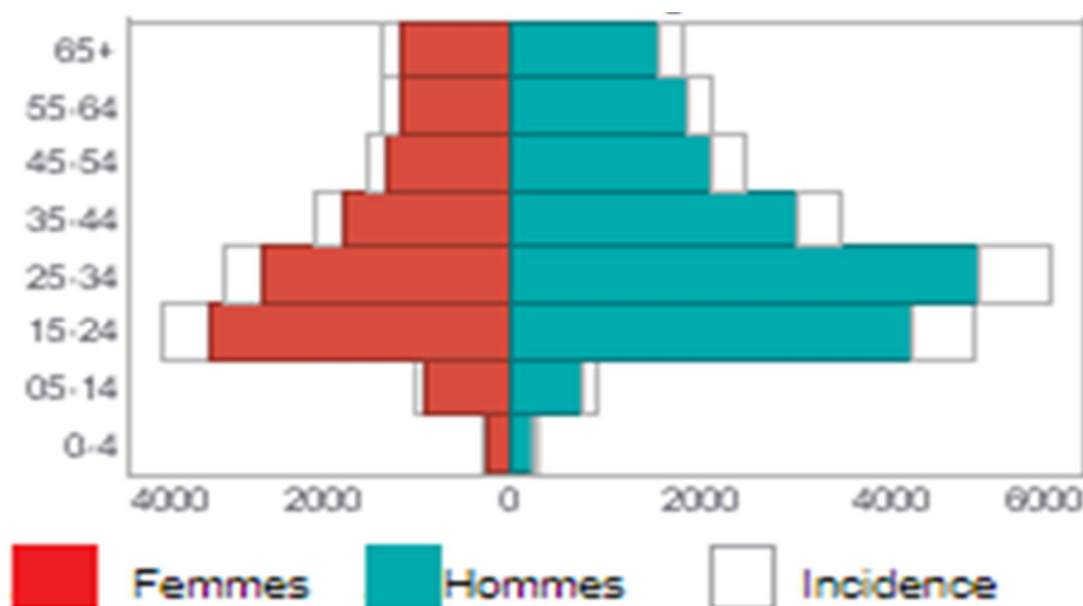


Figure 6: Cas notifiés au Maroc selon la tranche d'âge et le sexe, 2018 [58].

Plus de 85% des nouveaux cas de tuberculose sont notifiés dans 6 régions administratives où vit 75% de la population (figure 7) ; par ailleurs, un peu plus de 70% des cas le sont dans seulement 4 régions (Casablanca-Settat, Rabat-Salé-Kénitra, Tanger-Tétouan-Al Hoceima et Fès-Meknès) qui représentent 56% de la population totale [59].

L'incidence notifiée varie entre les 12 régions administratives ; en 2016, la plus élevée a été enregistrée dans la Région de Tanger-Tétouan-Al Hoceima (133 nouveaux épisodes pour 100.000 habitants) et la plus basse dans la Région de Drâa-Tafilalet (25 nouveaux 19 cas pour 100.000 habitants). Huit préfectures urbaines ont enregistré une incidence notifiée supérieure

à 140 nouveaux cas pour 100.000 habitants ; parmi ces dernières, 2 ont des incidences de plus de 170 nouveaux cas pour 100.000 habitants (Préfectures de Tanger-Asilah et Casa-El Fida-Derb Soltan). Parmi les cas notifiés, 70% sont âgés de 15 à 44 ans ; ce qui indique que la tuberculose continue à affecter l'adulte jeune [59].

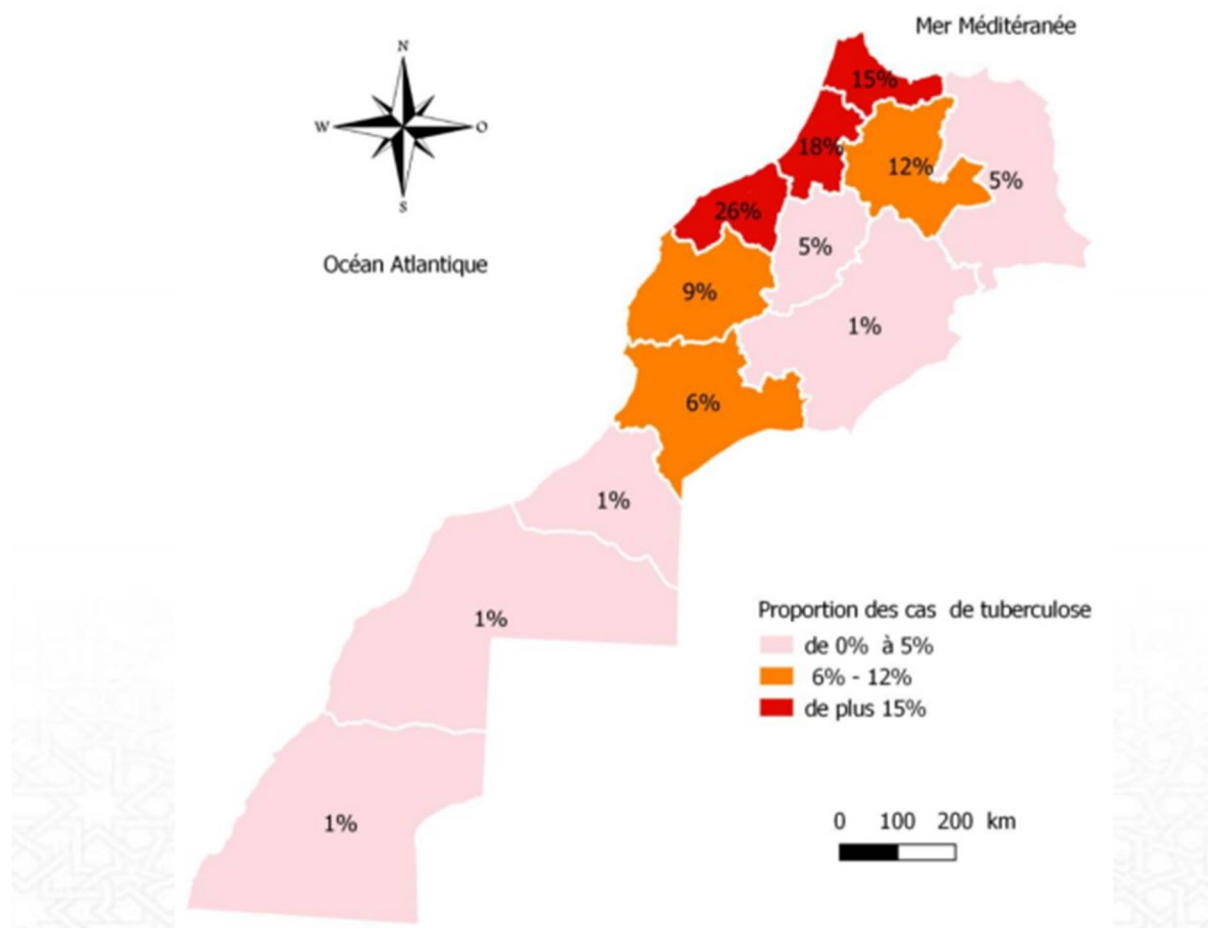


Figure 7: Distribution proportionnelle des cas de tuberculose par région, 2017 [59].



III. Physiopathologie



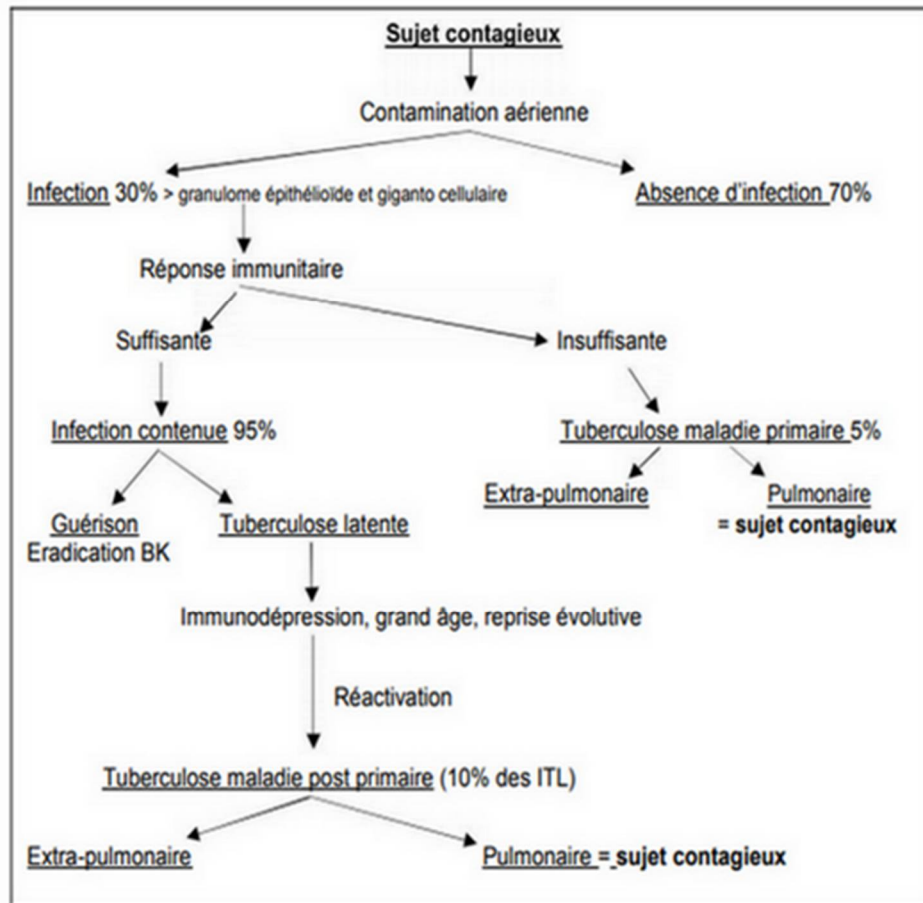


Figure 8: Histoire naturelle de la tuberculose [60].

La tuberculose se développe en 3 stades:

- Infection primitive
- Infection latente
- Infection active

Les bacilles de *M. tuberculosis* entraînent initialement une infection primaire, qui provoque rarement une maladie aiguë. La plupart (environ 95%) des infections primitives sont asymptomatiques et sont suivies d'une phase latente (dormante). Un pourcentage variable d'infections latentes se réactive ultérieurement avec la symptomatologie de la maladie.

L'infection n'est habituellement pas transmissible dans les phases primitives et n'est jamais contagieuse lors de la phase de latence.

1. Infection primitive

L'infection nécessite l'inhalation de particules suffisamment petites pour traverser les défenses respiratoires supérieures et se déposer profondément dans le poumon, habituellement dans les espaces aériens sous-pleuraux des lobes inférieurs ou moyens des poumons. Les gouttelettes de plus grande taille ont tendance à se loger dans les voies respiratoires plus proximales et n'induisent habituellement pas d'infection. L'infection débute généralement par un seul noyau de gouttelette qui transporte typiquement peu de microorganismes. Un seul microorganisme pourrait suffire à provoquer une infection chez les sujets sensibles, mais les sujets moins sensibles peuvent exiger une exposition répétée pour développer une infection.

Pour déclencher l'infection, les bacilles de *M. tuberculosis* doivent être ingérés par les macrophages alvéolaires. Les bacilles qui ne sont pas tués par les macrophages se multiplient à l'intérieur d'eux, tuant finalement le macrophage hôte (à l'aide des lymphocytes CD8); les cellules inflammatoires sont attirées vers le foyer, entraînant une pneumonie focale qui fusionne dans le tubercule caractéristique observé histologiquement [60].

Dans les premières semaines de l'infection, certains macrophages infectés migrent vers les ganglions lymphatiques régionaux (p. ex., hilaires, médiastinaux), où ils rejoignent la circulation sanguine. Les microorganismes peuvent ensuite diffuser par voie hématogène à toutes les parties du corps, en particulier les parties apicales postérieures des poumons, les épiphyses des os longs, les reins, les corps vertébraux, peuvent survenir.

La diffusion hématogène est moins probable chez les patients qui ont une immunité partielle due à une vaccination ou une infection naturelle préalable par *M. tuberculosis* ou des mycobactéries environnementales [60].

2. Infection latente :

Se produit après la plupart des infections primaires. Dans environ 95% des cas, après environ 3 semaines de croissance non contrariée, le système immunitaire supprime la réplication des bacilles habituellement avant que les symptômes ne se développent. Les foyers bacillaires dans le poumon ou d'autres sites se résorbent en granulomes cellulaires épithélioïdes, qui peuvent avoir des centres caséux et nécrotiques. Les bacilles tuberculeux peuvent survivre dans cette substance pendant des années, l'équilibre entre la résistance de

l'hôte et la virulence microbienne détermine finalement si l'infection peut guérir sans traitement, rester latente ou devenir active. Les foyers infectieux peuvent laisser des cicatrices fibronodulaires dans l'apex de l'un ou des deux poumons (foyers de Simon qui résultent généralement de l'ensemencement hématogène à partir d'un autre site d'infection) (figure 10) ou de petites zones de consolidation (foyers de Ghon)(figure 9) . Un foyer de Ghon avec atteinte des ganglions lymphatiques est un complexe de Ghon qui, en cas de calcification, est appelé complexe de Ranke. (Figure 9)

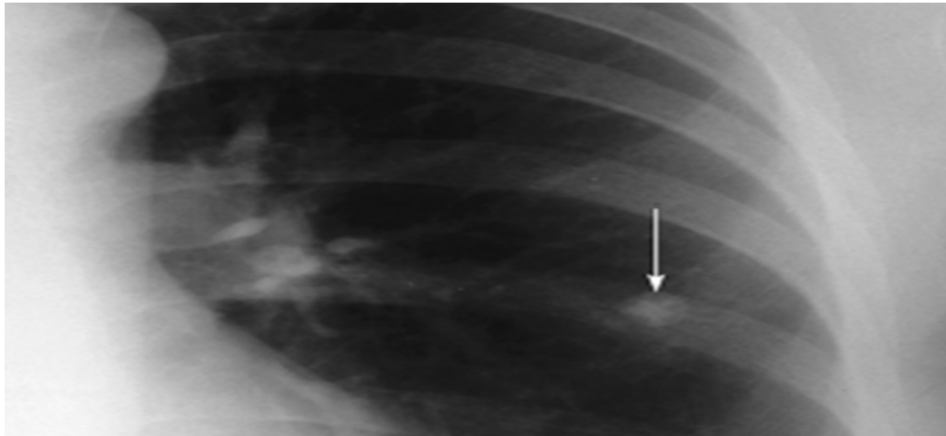


Figure 9: Un foyer de Ghon calcifié (flèche) vu dans la périphérie de la zone gauche moyenne et des adénopathies hilaires calcifiées, également appelées complexe de Ranke [60].



Figure 10: A) Calcifications bilatérales apicales et B) hilaires droites ; C) foyers apicaux nodulaires de calcifications de Simon résultant d'une infection initiale suivant une propagation hématogène [60].

Le test cutané tuberculinique et les résultats des tests de libération de l'interféron-gamma (IGRA) deviennent positifs au cours de la période de latence de l'infection. Les sites d'infection latente sont des processus dynamiques, non entièrement en sommeil comme on le pensait auparavant.

Plus rarement, le foyer primitif évolue immédiatement, déclenchant une maladie aiguë avec une pneumonie (parfois caverneuse), un épanchement pleural et une hypertrophie importante du médiastin ou des ganglions hilaires (qui peuvent comprimer les bronches chez l'enfant). Les petits épanchements pleuraux sont surtout lymphocytaires, ils contiennent habituellement peu de microorganismes et se normalisent en quelques semaines. Cette séquence peut être plus fréquente chez les jeunes enfants et les patients immunodéprimés récemment infectés ou réinfectés [58].

La tuberculose extra pulmonaire sur n'importe quel site peut parfois se manifester sans éléments en faveur d'atteinte pulmonaire. L'adénopathie tuberculose est la forme extra-pulmonaire la plus fréquente; cependant, on redoute surtout la méningite en raison de sa mortalité élevée chez les personnes très jeunes et très âgées.

3. Maladie active

Les sujets en bonne santé par ailleurs infectés par la tuberculose ont environ 5 à 10% de risque de développer une maladie active au cours de leur vie, bien que le pourcentage varie de manière considérable en fonction de l'âge et d'autres facteurs de risque.

Chez 50 à 80% des personnes qui développent une maladie active, la tuberculose se réactive en moins de 2 ans, mais elle peut également être observée des décennies plus tard [60].

Tous les organes initialementensemencés peuvent devenir des sites de réactivation, mais la réactivation se produit le plus souvent dans l'apex du poumon, certainement en raison des conditions favorables où la tension en oxygène est plus élevée. Les foyers de Ghon et les ganglions hilaires atteints ont beaucoup moins de chances d'être des sites de la réactivation.

Les pathologies qui réduisent l'immunité cellulaire (qui est essentielle pour la défense contre la tuberculose) facilitent considérablement sa réactivation.

Ainsi, les patients co-infectés par le VIH et qui ne reçoivent pas de thérapie antirétrovirale appropriée ont un risque annuel d'environ 10% de développer la maladie active.

D'autres pathologies qui facilitent la réactivation, mais dans une moindre mesure que l'infection à VIH, comprennent :

- Diabète
- Cancer de la tête et du cou
- Gastrectomie
- Dérivation jéjuno-iléale dans l'obésité
- Maladie rénale chronique dépendant de la dialyse
- Perte de poids significative
- Les médicaments qui suppriment le système immunitaire

Les patients chez qui est nécessaire une immunosuppression après transplantation d'organe solide sont les plus à risque, mais d'autres immunosuppresseurs tels que les corticostéroïdes et les inhibiteurs du TNF entraînent aussi fréquemment une réactivation. Le tabagisme est aussi un facteur de risque.

Chez certains patients, la maladie active se développe plutôt lorsqu'ils sont réinfectés, et non lorsque la maladie latente se réactive. La réinfection est plus susceptible d'être le mécanisme en cause dans les régions où la tuberculose est répandue et où les patients sont exposés à un gros inoculum de bacilles. La réactivation d'une infection latente prédomine dans les zones à faible prévalence. Chez un patient donné, il est difficile de déterminer si une maladie active a été provoquée par une réinfection ou une réactivation.

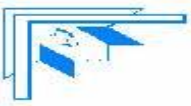
La tuberculose lèse les tissus par les réactions d'hypersensibilité retardée, en produisant habituellement une nécrose granulomateuse d'aspect histologique caséux.

Les lésions pulmonaires sont caractéristiques mais pas toujours cavitaires, en particulier chez les patients immunodéprimés ayant une diminution de l'hypersensibilité retardée. Un épanchement pleural est moins fréquent que dans la tuberculose primitive progressive mais peut survenir à la suite d'une extension directe ou d'une dissémination hématogène. La rupture d'une lésion tuberculeuse étendue dans l'espace pleural peut entraîner un empyème avec ou sans fistule broncho pleurale et parfois un pneumothorax.

Avant l'utilisation de la chimiothérapie, l'empyème tuberculeux compliquait parfois le traitement du pneumothorax déclenché médicalement et entraînait habituellement le décès rapide du patient, comme c'était le cas pour une hémoptysie massive due à l'érosion de l'artère pulmonaire par une cavité qui s'était élargie.

L'évolution de la tuberculose varie considérablement, selon la virulence du microorganisme et l'état des défenses de l'hôte. L'évolution peut être rapide chez les sujets qui appartiennent à des populations isolées (p. ex., les indigènes Américains) qui, contrairement à beaucoup d'Européens et à leurs descendants américains, n'ont pas connu des siècles de pression sélective qui ont permis de développer une immunité innée ou naturelle à la maladie. L'évolution est souvent plus indolente dans les populations américaines et européennes.

Les syndromes de détresse respiratoire aiguë, qui est due à une hypersensibilité aux Ag de la tuberculose, se développent rarement après une diffusion hématogène ou une rupture d'une grande cavité avec essaimage dans les poumons [60].



IV. Diagnostic



1. Diagnostic Clinique

1.1. Contexte épidémiologique évocateur

Le diagnostic doit être évoqué largement chez une personne en provenance d'un pays de forte prévalence, chez une personne infectée par le VIH, sous corticoïdes ou sous traitement immunodépresseur ou anti-TNF, ou bien dans l'entourage d'un cas de tuberculose.

Cependant, il ne faut pas négliger la possibilité de survenue de tuberculoses en dehors de tout contexte épidémiologique particulier [61].

1.2. Signes généraux

L'altération de l'état général est fréquente lors de la tuberculose, mais est souvent négligée par les patients qui lui attribuent volontiers d'autres causes.

L'asthénie est fréquente et peut persister tout au long du traitement.

L'amaigrissement peut, dans les formes graves, dépasser 10 kg. La reconstruction de la courbe de poids aide à déterminer le début de la maladie. La fièvre, généralement peu élevée, a rarement été vérifiée par la mesure de la température. Elle peut prendre un aspect oscillant avec frissons dans les formes sévères. Les sueurs nocturnes sont très fréquentes et doivent être systématiquement recherchées.

L'ensemble de ces signes doit faire évoquer le diagnostic, en particulier devant une persistance de plus de 3 semaines.

Chez une personne en provenance d'un pays de forte prévalence ou dans une situation épidémiologique particulière, le diagnostic est souvent évoqué devant un tel tableau. En revanche, il est souvent négligé chez un sujet considéré comme non à risque, en dehors d'une situation épidémiologique particulière [61].

1.3. Signes cliniques respiratoires

Les signes fonctionnels sont dominés par la toux qui devient de plus en plus fréquente au cours des semaines et ne cède pas aux traitements symptomatiques. Elle peut être productive ou non productive.

Les hémoptysies ne surviennent que dans 10 % des cas, mais inquiètent le malade et orientent rapidement vers le diagnostic.

La dyspnée traduit une forme évoluée de la maladie ou une atteinte pleurale [61].

Les douleurs thoraciques sont peu fréquentes.

Là encore, la persistance des signes plus de 3 semaines doit orienter vers le diagnostic et conduire à prescrire une radiographie.

L'examen clinique du thorax est remarquablement négatif dans les tuberculoses pulmonaires, contrastant en cela avec l'importance des signes cliniques et radiologiques [61].

1.4. Signes cliniques extra-respiratoires

Ces signes sont très nombreux et dépendent de la localisation de la maladie

- Signes urinaires d'une tuberculose rénale.
- Atteinte épидidymaire d'une tuberculose génitale masculine.
- Stérilité d'une tuberculose génitale féminine.
- Adénopathie clinique fluctuante et parfois même douloureuse, d'une tuberculose ganglionnaire.
- Douleur lombaire ou articulaire d'une tuberculose osseuse.
- Dyspnée et douleur thoracique d'une péricardite tuberculeuse.
- Troubles de la conscience et hyponatrémie d'une tuberculose méningée.
- Ictère d'une tuberculose hépatique miliaire ou par compression des voies biliaires [61].

2. Radiographie

L'imagerie est utile à toutes les phases de la maladie : diagnostic, bilan lésionnel, recherche de signes d'activité de l'infection, évolutivité, bilan des séquelles.

2.1. Aspect en imagerie de la tuberculose primaire

Les adénopathies médiastinales sont un élément essentiel de la tuberculose primaire. Leur prévalence décroît avec l'âge des patients [62]. Elles ont une prédilection pour les chaînes para trachéale droite, trachéobronchique droite, sous-carénaire et hilare. Toutes les combinaisons, incluant des adénopathies hilaires bilatérales ou des adénopathies médiastinales isolées, sont néanmoins possibles. Des hypodensités centrales avec rehaussement périphérique représentant l'hyper vascularisation inflammatoire du tissu granulomateux sont typiquement observées en TDM avec injection de produit de contraste [63,64]. Les adénopathies sont le plus souvent associées à des

anomalies parenchymateuses homolatérales. Il s'agit le plus souvent d'un petit infiltrat ou d'une condensation segmentaire ou sous-segmentaire de topographie sous pleurale [65]. Il s'agit plus rarement d'une pneumonie lobaire résistante aux antibiotiques conventionnels ou d'une atteinte multifocale. Le lobe moyen et les lobes inférieurs sont les plus fréquemment atteints du fait de leur plus grande ventilation et, plus rarement, le segment antérieur d'un lobe supérieur. Les diagnostics différentiels devant être évoqués sont une infection fongique, des lésions métastatiques, un sarcome de Kaposi, une sarcoïdose et un lymphome (Fig.11).

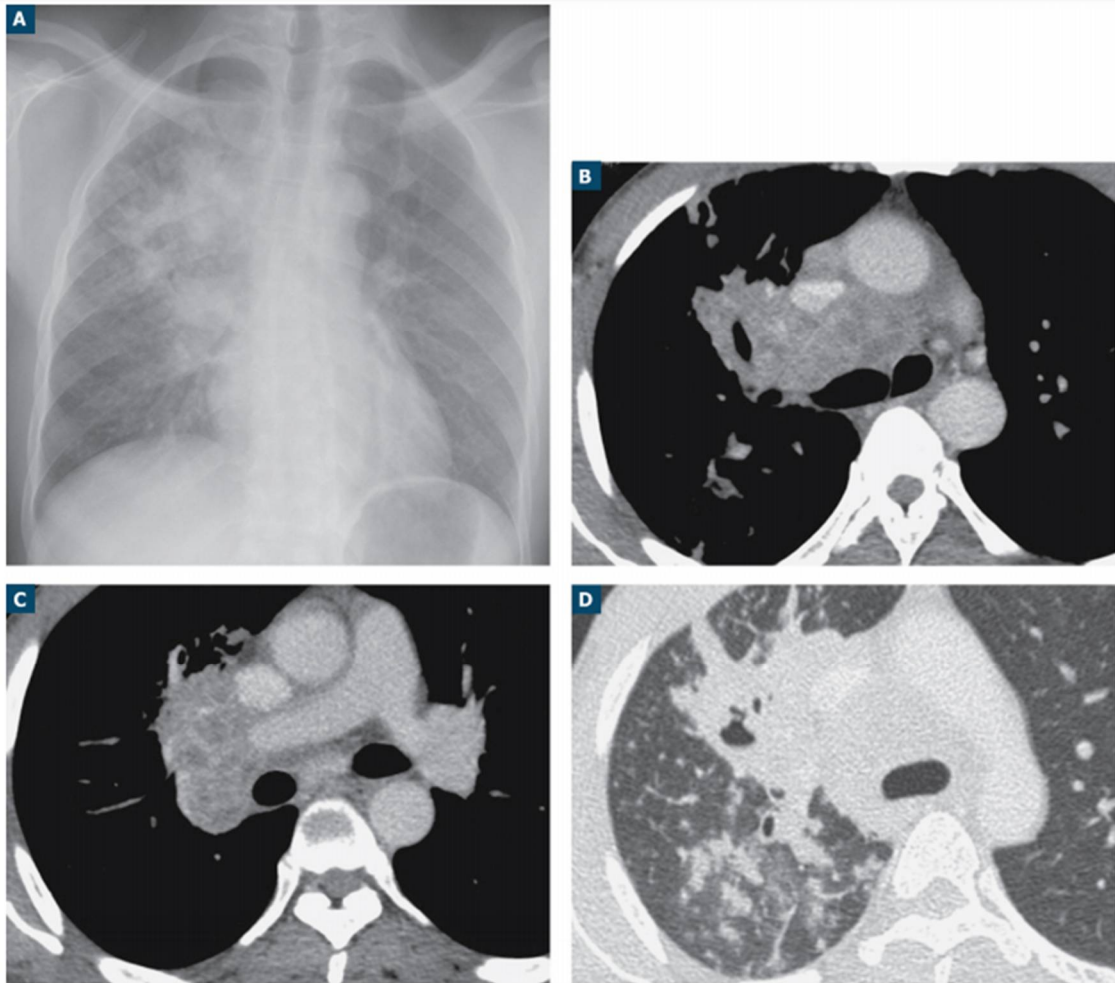


Figure 11: Radiographie thoracique (A) et coupes TDM en fenêtre médiastinale (B, C) et pulmonaire (D) après injection de produit de contraste montrant de multiples adénopathies médiastinales associées à des anomalies parenchymateuses homolatérales. En TDM, ces adénopathies ont un centre nécrotique. Noter également une cavitation au sein de la condensation pulmonaire ainsi qu'une sténose de la bronche ventrale du lobe supérieur droit [66].

Tout lobe, tout segment peut néanmoins être concerné lors de la tuberculose primaire [64] et une atteinte non segmentaire ou multifocale est également possible [67].

Une lésion cavitaire dont la paroi peut être d'épaisseur et de régularité variables est notée dans 10 % des cas environ [67]. les cavités sont surtout l'apanage de la tuberculose pulmonaire progressive ou de la tuberculose de réactivation ; les épanchements pleuraux, plus fréquents classiquement dans la tuberculose primaire que post primaire (cette notion est aujourd'hui remise en cause [68], en particulier chez les patients infectés pour le VIH), peuvent être révélateurs.

D'autres manifestations de la tuberculose primaire, plus rares, telles que la dissémination bronchogène ou la miliaire. Les radiographies de thorax restent normales chez plus de 15 % des patients [69].

2.2. Aspect en imagerie de la tuberculose post primaire

Bien que certains signes radiographiques de tuberculose post primaire puissent être communs à ceux de la tuberculose primaire, une prédominance lobaire supérieure, une absence d'adénopathies et une tendance à l'excavation sont plus volontiers retrouvées [70].

La tuberculose de réactivation survient généralement au niveau des foyers secondaires dans les segments apicaux et postérieurs des lobes supérieurs, moins fréquemment dans les segments apicaux des lobes inférieurs. Ceci est attribué à l'environnement plus riche en oxygène et/ou au drainage lymphatique moindre des segments concernés. Une localisation lobaire supérieure bilatérale est notée dans 32 à 64 % des cas, avec un aspect asymétrique dans la plupart des cas [71]. Une atteinte multi lobaire est commune, une progression vers une atteinte lobaire ou pulmonaire complète avec destruction pouvant être rencontrée. Les séquelles de l'infection primaire sont souvent visualisées. Les principales anomalies rencontrées sont des infiltrats ou des condensations qui peuvent être minimales ou extensifs, réalisant des opacités hétérogènes, des cavitations et des nodules. Des nodules acinaux peuvent être visualisés à proximité d'une condensation alvéolaire, d'une cavité ou siéger dans des régions lobaires indemnes [72].

2.2.1. Cavitation

La cavitation signe la tuberculose post primaire, elle est retrouvée dans environ 40 % des tuberculoses post primaires de l'adulte. La présence d'une cavité est un signe suggestif d'activité de la maladie (Fig. 12). Les cavités sont fréquemment multiples et siègent typiquement au sein de condensations parenchymateuses. L'excavation débute en regard des portions les plus anciennes des lésions, de siège centrolobulaire. La fistule avec la bronche de drainage est parfois visible [73] (Fig. 13). Lorsque la maladie progresse, plusieurs cavités centrolobulaires d'un diamètre de 2 à 4 mm confluent pour former une cavité plus large [74]. Cette cavitation a pour conséquence l'évacuation de nombreux bacilles responsable d'une dissémination endobronchique avec atteinte de territoires au préalable indemnes. Les cavités ont des parois volontiers épaisses avec des contours externes indistincts au stade de condensation alvéolaire caséuse active.

Après traitement antituberculeux, l'épaisseur des cavités diminue et les contours externes sont plus nets. Les remaniements fibreux sont plus marqués que pour les lésions non excavées. La persistance d'une cavitation stérile est rare [75]. Des niveaux hydro-aériques peuvent témoigner d'une surinfection par des germes à Gram négatif ou anaérobies surajoutée [76].

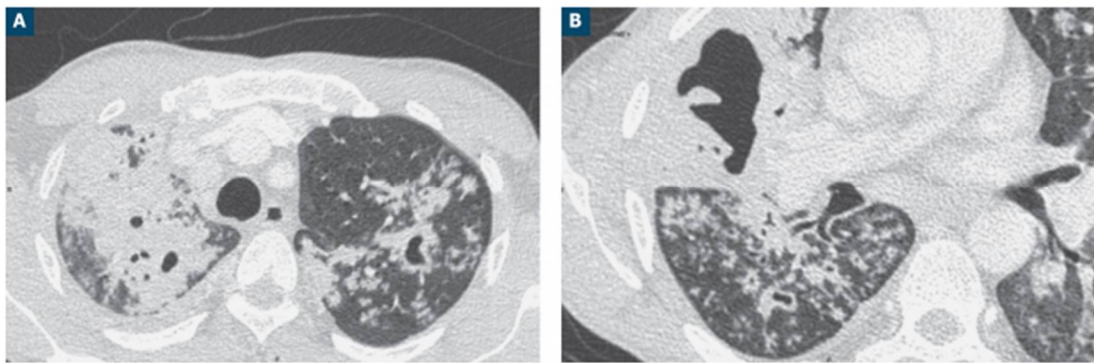


Figure 12: Coupe TDM en fenêtre pulmonaire (A, B) montrant des condensations avec cavitation du lobe supérieur droit associées aux signes typiques de tuberculose (nodules de contours irréguliers et/ou troués, micronodules de distribution centrolobulaire).[66]

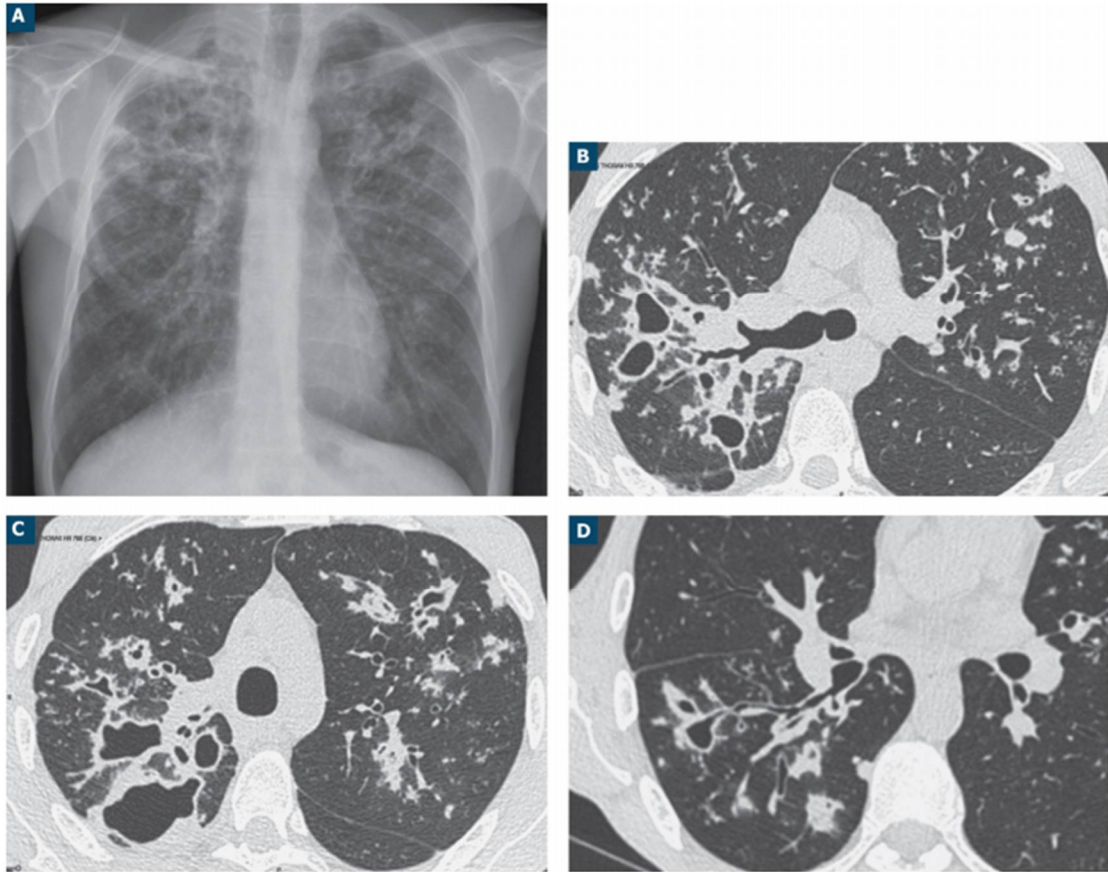


Figure 13: Radiographie thoracique (A) et coupes TDM en fenêtre pulmonaire (B–D) montrant en TDM une atteinte bronchique caractéristique de la maladie avec irrégularités des lumières bronchiques, aspect de coiffe périlobovascular et fistule broncho cavitaire. Les cavités ont dans ce cas une paroi fine et les micronodules une distribution centrolobulaire typique avec respect des régions immédiatement sous-pleurales (aspect d’« arbres en bourgeons ») et un regroupement en amas (ou cluster) dans le segment dorsal du lobe supérieur gauche. Une reconstruction en projection d’intensité minimum permet de mieux mettre en évidence la fistule broncho cavitaire (D) [66].

2.2.2. Dissémination nodulaire

La dissémination bronchogène est le mode de dissémination le plus caractéristique de la tuberculose post primaire [74]. Elle survient lorsqu'une zone de nécrose caséuse se liquéfie et communique avec l'arbre bronchique [70], avec constitution d'une cavité. Une telle atteinte peut néanmoins survenir en l'absence de cavité visible [77]. En radiographie standard, la dissémination bronchogène s'exprime par des nodules pulmonaires multiples de 5 à 10 mm de diamètre, de limites floues et de distribution lobaire ou segmentaire. Plusieurs auteurs ont prouvé que ces nodules de contours flous, initialement décrits comme des nodules acinaires, correspondaient en fait à des lésions péri bronchiolites. En TDM-HR (Fig. 14), des nodules centrolobulaires de 2 à 4 mm de diamètre ou des structures linéaires branchées de contours nets et relativement denses étaient les signes les plus précoces de dissémination bronchogène dans la série d'Im et al. [73]. Ces micronodules témoignent d'une maladie active et sont prédictifs de la présence de bacilles dans les crachats [78,79]. Il s'agit sur le plan histologique de matériel caséux au sein ou autour des bronchioles terminales ou respiratoires. La coalescence de micronodules flous au sein d'un lobule pulmonaire secondaire peut prendre un aspect évocateur de rosette acinaire. De même, un regroupement en amas (cluster) est évocateur et peut faire discuter une sarcoïdose [80]. Des structures linéaires branchées multiples de calibre identique originaires d'un seul tronc ou aspect en « arbre bourgeonnant » étaient fréquemment visualisées chez les patients avec une dissémination extensive, le tronc étant censé représenter une lésion affectant une bronche de dernier ordre au sein du lobule pulmonaire secondaire et les bourgeons des lésions dans les bronchioles et les canaux alvéolaires.

Un épaississement pariétal bronchique et des condensations lobulaires étaient également décrits dans la série d'Im et al. [73]. Dans la même étude, sous traitement adapté, une disparition progressive des lésions dans l'ordre suivant était notée : condensations lobulaires, nodules de contours flous, nodules centrolobulaires ou lésions linéaires branchées. Une disparition des nodules centrolobulaires et des opacités linéaires branchées était notée après 5 à 12 mois de traitement, laissant des lésions fibreuses séquellaires de degré variable [67,74]. Des hyperdensités en « verre dépoli » et des lignes septales ont également été rapportées avant traitement [81].

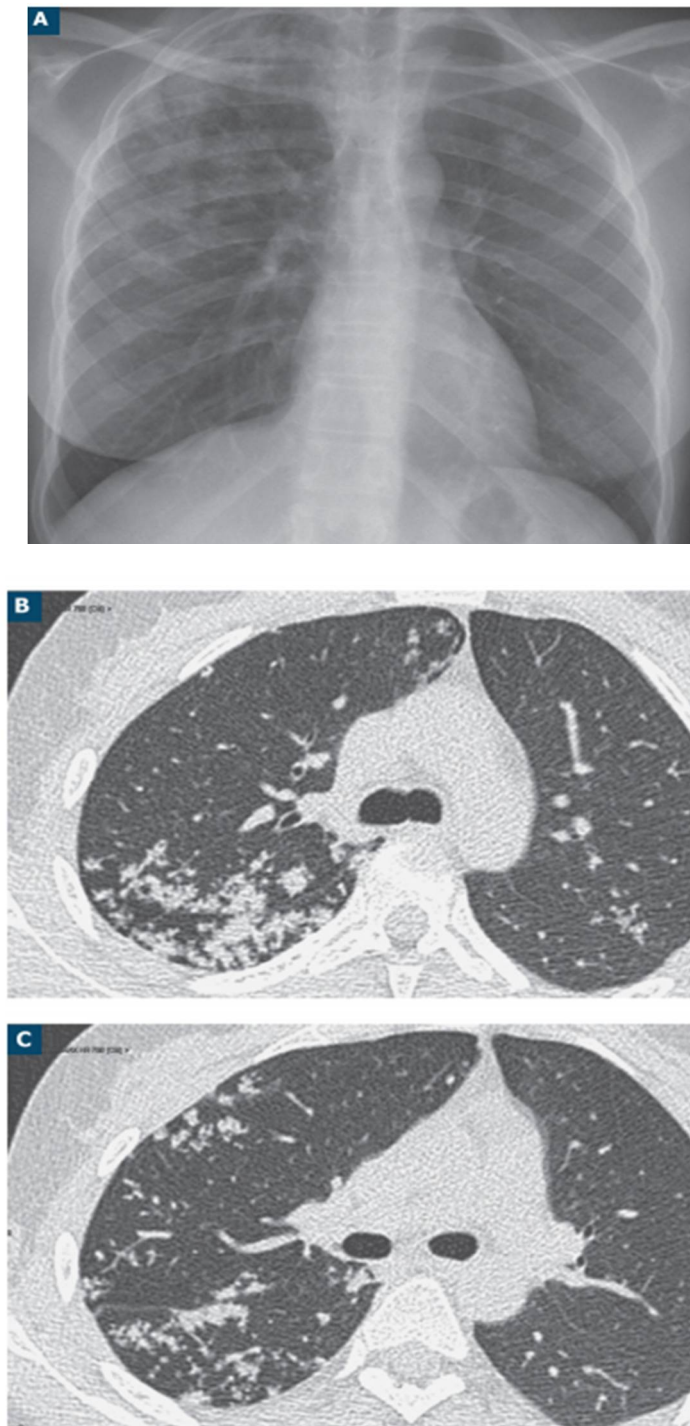


Figure 14: Radiographie thoracique (A) et coupes TDM en fenêtre pulmonaire (B, C) illustrant la dissémination bronchogène nodulaire et micronodulaire de la maladie. Les nodules sont formés de la confluence de micronodules au sein d'un lobule pulmonaire secondaire dessinant un aspect de rosette acinaire [66].

2.2.3. Atteinte bronchique

Les sténoses bronchiques ont un épaississement pariétal concentrique ou un épaississement tissulaire péri bronchique. Parfois, un aspect d'engainement péri broncho vasculaire est décrit. En cas de maladie active, les aspects rapportés sont une atteinte circonférentielle avec rétrécissement irrégulier (Fig. 4) et rehaussement après injection de produit de contraste, prédominant sur les bronches proximales. En cas de fibrose, un rétrécissement régulier des voies aériennes avec épaississement pariétal minime est mis en évidence. La bronche souche gauche est atteinte de façon préférentielle [82,83]. Cette prédominance topographique peut être le reflet des différences anatomiques et du moindre drainage lymphatique au niveau de la paroi de la bronche souche gauche [82]. Les autres signes classiquement décrits sont une atteinte d'un long segment bronchique, une atteinte bronchique avec adénopathies tuberculeuses, une obstruction bronchique avec densités anormales péri bronchiques [65, 84, 85]. Des lésions endo trachéales et endo bronchiques liées à la formation de granulomes peuvent apparaître sous la forme de lésions polypoides hypo denses intra lumenales. De telles lésions sont fréquemment observées en cas de tuberculose de localisation basale [86]. Des collapsus lobaires ou segmentaires avec de multiples zones hypo denses, une pneumonie obstructive, une hyper clarté, des cavités ou une hypodensité ronde tubulée suggérant une impaction mucoïde en aval d'une bronche obstruée peuvent être vus [67]. Les impactions mucoïdes peuvent prendre différents aspects avec amputation de la colonne d'air bronchique, terminaison en massue de la bronche et aspect en « zigzag » [73]. Les atteintes bronchiques peuvent se compliquer de bronchectasies, le plus souvent de type bronchectasies par traction en rapport avec les phénomènes de fibrose mais parfois secondaires à une sténose bronchique.

Elles prédominent typiquement dans les territoires apicaux et/ou postérieurs des lobes supérieurs [87]. Elles sont visibles en TDM à un stade précoce de l'évolution de la maladie dans un tiers des cas.

2.2.4. Fistulisation pleurale et médiastinale

La fistulisation pleurale d'une cavité pulmonaire [88] peut être responsable d'empyème ou de pneumothorax [89,90]. La possibilité d'une fistule broncho pleurale (Fig. 15) responsable d'un pneumothorax pourrait cependant être également observée en cas de séquelle, dans des formes non actives. Des fistules œsobronchiques, par fistulisation de nécrose ganglionnaire, notamment sous-carénaire [87, 88,91], sont également possibles.

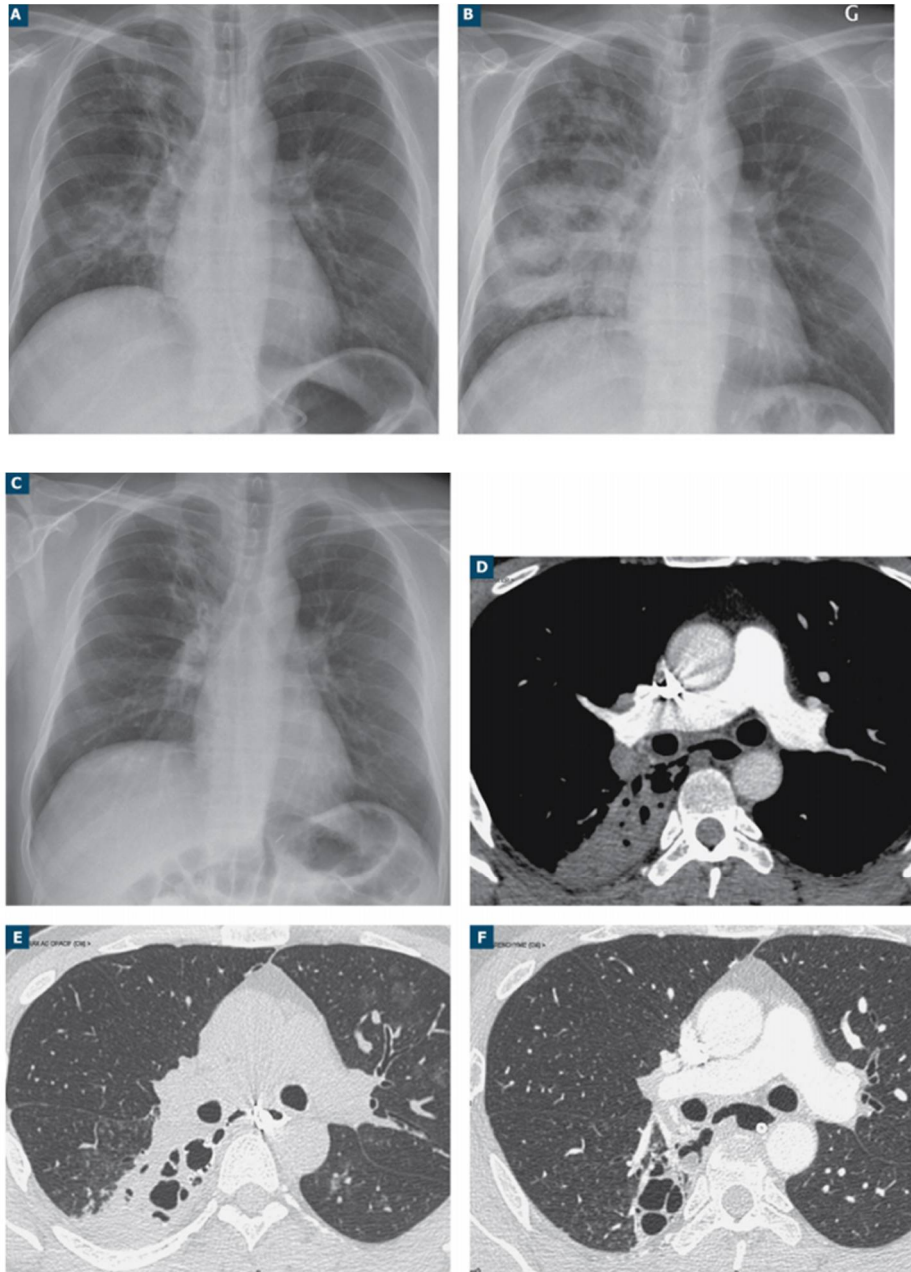


Figure 15: Radiographie thoracique (A à C) et coupes TDM en fenêtre médiastinale (D) et pulmonaire (E, F) chez un patient suivi et traité pour fistule œsobronchique sur nécrose ganglionnaire sous-carénaire. Initialement, la fistule est responsable d'une atélectasie lobaire inférieure droite (A). A deux mois (B, E), après pose d'une prothèse endo-œsophagienne, on note l'absence de communication avec la bronche après opacification œsophagienne et une extension des foyers pneumoniques. La fistule à six mois était fermée avec amélioration des images pulmonaires et apparition d'un collapsus cicatriciel du lobe inférieur droit [66].

2.2.5. Endartérite oblitérante

Une endartérite oblitérante associée à la maladie endobronchique engendre une réduction parallèle de ventilation et de perfusion. Dans la série de Long, un aspect de perfusion en mosaïque avec des plages d'hypo atténuation localisées dans les zones pathologiques était présent chez tous les patients ayant des excavations. Les zones d'hypo atténuation sont probablement le reflet d'un piégeage des voies aériennes, d'une vasoconstriction hypoxique et d'un traumatisme vasculaire. Ce dernier mécanisme est en relation avec une thrombose artérielle pulmonaire in situ extensive en regard des aires de destruction parenchymateuses produites par *M.tuberculosis* [92].

3. Diagnostic biologique

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose a bénéficié ces dernières années de nombreuses avancées technologiques permettant d'améliorer la sensibilité et la rapidité des techniques. Ainsi, de nouveaux microscopes à fluorescence LED sont en train de remplacer les microscopes optiques et la coloration de Ziehl-Neelsen, rendant l'examen plus sensible, rapide et aisé.

La culture en milieu liquide et son automatisation ont amélioré de façon perceptible la sensibilité de la culture sur milieu Lowenstein-Jensen et ont permis de raccourcir les délais des tests de sensibilité aux antibiotiques permettant une prise en charge adaptée des patients. Le développement des méthodes de biologie moléculaire et leur standardisation ont conduit à la détection et à l'identification rapide des mycobactéries directement dans les échantillons cliniques mais aussi à la mise en évidence de gènes de résistance permettant un diagnostic précoce des tuberculoses MDR et leur prise en charge rapide. Cependant, les performances de ces techniques ne couvrent pas suffisamment le diagnostic des tuberculoses à microscopie négative, les formes extra pulmonaires et les tuberculoses de l'enfant et de l'immunodéprimé où leur sensibilité reste limitée. Le diagnostic de la tuberculose latente s'est renforcé par les tests in vitro de libération de l'interféron gamma, palliant ainsi le manque de spécificité de l'intradermoréaction à la tuberculine. Malgré d'énormes progrès, beaucoup d'efforts restent à faire pour améliorer ces techniques afin de les élargir aux tuberculoses pauci bacillaires et aussi pour faciliter leur accès aux pays à faibles ressources.

3.1. Bactériologie

La mise en évidence du bacille de koch requiert des moyens divers dont la sensibilité et la spécificité ne cessent d'augmenter grâce aux progrès technologiques. Le choix entre ces moyens dépend d'abord du site de la tuberculose, de la disponibilité des moyens et de l'apport de ces derniers au diagnostic positif formel.

3.1.1. Prélèvements

Afin de diagnostiquer une tuberculose il faut tout d'abord réaliser des prélèvements dont le site est fonction du siège de la maladie. Pour la tuberculose pulmonaire on fait appel aux expectorations spontanées ou induites, au tubage gastrique, aux aspirations bronchiques et au lavage broncho-alvéolaire.

Pour la tuberculose extra pulmonaire, il y a les liquides de ponction pleurale, péritonéale, lombaire, péricardique, articulaire, ganglionnaire, l'hémoculture, les selles, les urines, le pus et les cultures des tissus divers... Il ne faut pas hésiter à multiplier les prélèvements vu les caractéristiques biologiques du BK notamment sa multiplication lente

3.1.2. Examens conventionnels

3.1.2.1. Microscope optique (MO)

Le MO permet de mettre en évidence le BK après préparation spéciale des prélèvements par la coloration de Ziehl-Nelsen à la fuchsine. Le BK paraît sous forme de bâtonnet rouge (Fig.16). Pour les prélèvements, l'OMS recommandait en 2007 de recueillir deux prélèvements pendant 2 jours successifs au lieu de 3 et depuis 2009, il faut réaliser les deux prélèvements successifs le même jour.

L'examen direct (ED) au microscope optique conventionnel permet un diagnostic rapide dans les 2 heures. Il est peu coûteux, très sensible pour les formes bacillifères (TPM+) et permet de quantifier les BAAR en croix selon la charge bacillaire (–, +, ++, +++). Cependant l'ED reste peu contributif dans les TEP, chez les enfants (difficulté de recueillir les prélèvements), et les patients VIH. La sensibilité est de 70 % mais sa spécificité est très faible.

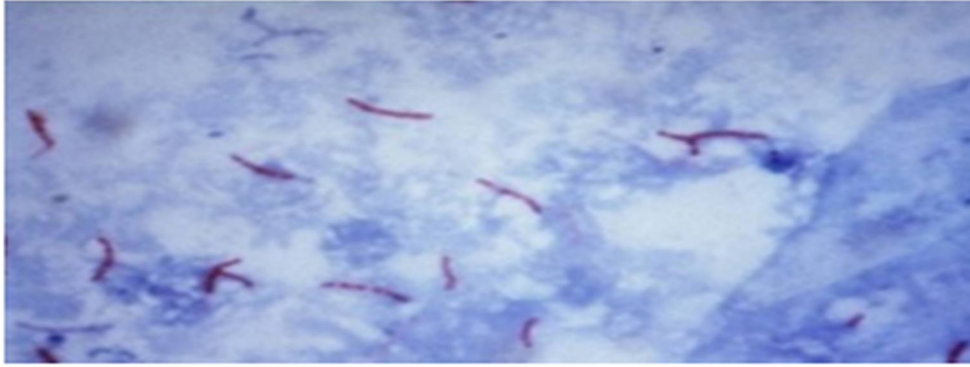


Figure 16: MT au microscope optique sous forme de bâtonnets rouges [93].

3.1.2.2. Microscope à fluorescence (MF)

Le microscope à fluorescence et spécialement le microscope LED (Light Emitting Diode) permet de mettre en évidence le BK après la coloration à l'auramine (de Dugommier). C'est aussi une méthode moins coûteuse. Sa sensibilité est meilleure (84 %) avec une spécificité de 97 % [94].

3.1.2.3. Culture

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire repose essentiellement sur la culture, méthode de référence ou **gold standard**. Sa sensibilité est de 60 à 90 %, et sa spécificité est de 100 %. Elle permet le diagnostic des tuberculoses à microscopie négative notamment la tuberculose extra pulmonaire où le diagnostic est difficilement atteint par l'examen direct. De plus, la culture permet d'établir un antibiogramme. Il faut distinguer les cultures sur milieu solide et sur milieu liquide.

3.1.2.3.1. Culture dans un milieu solide

Il est représenté par le milieu de Lowenstein-Jensen (LJ), le plus couramment utilisé. Son principal inconvénient est la lenteur de pousse des colonies qui apparaissent rugueuses jaune-beige en 3 à 4 semaines voire 6 semaines dans les formes pauci bacillaires (Fig. 17).

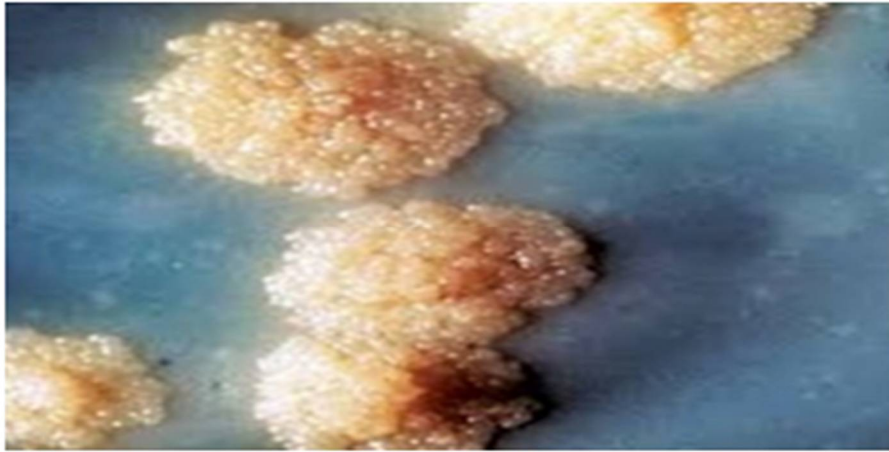


Figure 17: Colonies jaunes rugueuses de *M.tuberculosis* en culture sur milieu solide [93].

3.1.2.3.2. Culture dans un milieu liquide

Plusieurs systèmes automatisés non radioactifs en milieu liquide existent sur le marché et semblent être plus performants. Parmi ceux-ci, on peut citer :

- la méthode Mycobacterial growth indicator tube (MGIT) : c'est une méthode manuelle et automatisable (Bactec 960TB). Il a remplacé le Bactec 460 qui utilisait des produits radioactifs. Le principe est basé sur la présence d'un sel de ruthénium, élément fluorescent en lumière violette, dont la fluorescence croît lorsque la concentration en oxygène dissout induite par la multiplication bactérienne diminue [95].

- la méthode BacT/Alert : c'est une technique automatisée basée sur l'acidification du milieu provoquée par le métabolisme bactérien qui entraîne le virage de la couleur de la pastille contenue au fond du flacon [96].

- la méthode Versa TREK : il s'agit aussi d'une méthode automatisée qui détecte la croissance bactérienne grâce à des capteurs de pression [96]. La technique se base sur la détection des modifications de pression dans la partie supérieure d'un flacon fermé en surveillant les modifications dans la production ou la consommation de gaz due à la croissance microbienne.

3.1.3. Examens non conventionnels

D'autres méthodes non commercialisées dérivées des cultures en milieu solide ou liquide sont décrites comme suit.

3.1.3.1. Technique microscopic observation drug susceptibility (MODS)

Le principe repose sur l'observation microscopique de la croissance de *M.Tuberculosis* (Mt) sous forme de cordes en milieu liquide et en présence du différent anti bacillaire à tester [97]. Selon une étude menée au PEROU [98] et qui a porté sur 3760 échantillons pulmonaires, le MODS a permis de poser le diagnostic avec une excellente sensibilité et un délai moyen de positivité court [98,99] (Tableau 3).

Tableau III: Apport du MODS dans le diagnostic de la tuberculose par rapport au milieu liquide et solide.

	MODS	Milieu liquide	Milieu solide
Spécificité	99,6 %	—	—
Sensibilité	97,8 %	89 %	84 %
Délai moyen de positivité	7 jours	13	26

3.1.3.2. Test au nitrate réductase (NRA)

C'est une méthode simple, car elle ne nécessite pas beaucoup d'équipement, et rapide puisque les résultats sont obtenus en 10 à 14 jours. En effet, le *M.Tuberculosis* possède une NRA qui réduit les nitrates en nitrites. Cette propriété est mise à profit afin de détecter rapidement sa croissance par une réaction colorimétrique. Il teste aussi la sensibilité aux antis bacillaires [100].

3.1.3.3. Colorimetric Redox Indicateur (CRI)

Il s'agit d'une culture liquide en microplaque. La détection de la croissance du Mt est basée sur le virage d'un indicateur coloré. Le NRA et CRI ont respectivement une sensibilité

de 98 % et 97 % quant au diagnostic des résistances à la rifampicine et l'isoniazide et une spécificité de 99 % et 98 % [101]. Toutes ces techniques nécessitent un personnel formé et habilité et des conditions de sécurité optimales surtout pour les milieux liquides.

3.2. Histologie

Les biopsies sous fibroscopie, cœlioscopie, coloscopie, ou laparotomie, intéressent plusieurs sites tels que muqueuse bronchique, plèvre, foie, ganglion, péritoine, iléon. . . L'aspect macroscopique peut être évocateur du diagnostic comme c'est le cas des granulations, des adhérences. . . L'étude microscopique de ces prélèvements confirmera le diagnostic en mettant en évidence le granulome épithélioïde et giganto-cellulaire avec nécrose caséuse d'autant plus spécifique de la tuberculose qu'elle est associée à une culture positive du fragment [102].

3.3. Biologie moléculaire

Les avancées technologiques dans la mise en évidence de la tuberculose reposent en grande partie sur la biologie moléculaire, ainsi que la détection rapide des résistances aux anti-bacillaires.

3.3.1. Technique d'amplification génique, la polymérase chain reaction (PCR)

Cette technique consiste à détecter et amplifier une séquence nucléique spécifique du complexe *M.tuberculosis*. Son seuil de sensibilité est très élevé puisqu'il suffit de la présence d'une molécule d'ADN ou d'ARN par échantillon pour que le Mt soit détecté. Sa spécificité est très bonne. Cependant, elle ne permet pas la distinction entre BK mort et BK vivant. Elle ne renseigne pas sur le degré de contagion et ne reconnaît pas certaines mutations existantes. Le meilleur rendement pour cette technique est obtenu sur les échantillons respiratoires, par contre il a été noté beaucoup de faux négatif pour les tuberculoses extra pulmonaires [103,104].

3.3.2. Xpert MTB/RIF (Genexpert)

Il s'agit d'une PCR en temps réel automatisée qui détecte la présence du Mt en même temps que les mutations les plus fréquentes (résistance à la rifampicine) en moins de 2 heures. Sa sensibilité est supérieure à 95 % lorsqu'il s'agit de prélèvements respiratoires ayant un examen direct positif, et varie entre 65 et 77 % en cas d'examen microscopique négatif.

Cela peut s'expliquer par le fait que l'extraction des acides nucléiques se fait automatiquement dans la cartouche, il n'y a ni perte ni contamination par de l'ADN. Sa spécificité est très élevée (97 % à 100 %) [105]. Son apport dans le diagnostic de la tuberculose extra pulmonaire est intéressant puisque sa sensibilité est de 77,3 % et sa spécificité est de 98,2 %. Il a été noté une meilleure détection dans les urines et les selles avec une sensibilité qui avoisine les 100 % versus 69 % pour les tissus (Tableau 4).

Cependant, un examen Genexpert négatif n'exclut pas le diagnostic de tuberculose.

Tableau IV: Performance du diagnostic de la tuberculose extra pulmonaire par le Genexpert MTB/RIF [106]

	Échantillons testés	Nombre	Sensibilité XpertMTB/RIF(%)	Spécificité XpertMTB/RIF (%)
Tortoli et al. (2012)	Biopsies liquides pleuraux, tubages gastriques, pus, LCR, urines, liquides péritonéaux, synoviaux et péricardiques	1476	81,3	99,8
Causse et al. (2011)	Biopsies, LCR, tubages gastriques, LP et pus	340	95,1	100
Hiellmann et al. (2011)	Tissus, tubages gastriques et urines	521	77,3	98,2

3.4. Autres techniques

Les méthodes d'hybridation directe ou après amplification ont un intérêt dans le diagnostic de la tuberculose multi résistante.

3.4.1. Examens biologiques

3.4.1.1. Tests interféron gamma release assays (IGRA)

Au cours de l'infection par le Mt, l'interféron gamma est d'abord produit par les cellules de l'immunité innée, principalement les « naturels killers » puis en grande quantité par les lymphocytes Th1 exprimant des récepteurs spécifiques pour des antigènes de mycobactéries. Ce procédé naturel est mis à profit par les tests in vitro, qui permettent de doser l'interféron gamma produit par les lymphocytes T effecteurs qui ont eu contact récent avec le *M.tuberculosis*. Il s'agit là du point fort de ce test en le comparant avec l'intradermoréaction à la tuberculine dont la positivité témoigne d'un contact ancien avec la bactérie.

Les antigènes utilisés pour ce test correspondent à des protéines codées dans une région particulière du génome des mycobactéries du complexe *tuberculosis*, ces protéines sont absentes dans les souches atténuées du M.

Bovis utilisées dans la production du BCG. D'ailleurs ce test est plus spécifique par rapport à l'intradermoréaction à la tuberculine (88,7 %).

Toutefois, à cause du risque de faux négatif, ce test ne doit pas être utilisé dans le diagnostic d'exclusion de la tuberculose active. Sur le marché, il existe deux tests commerciaux approuvés, avec des technologies un peu différentes : le T-SPOT.TB (Oxford immunoteC, UK) qui est le test le plus répandu et le plus performant, et le « QuantiferronTB Gold in tube Assay » qui repose sur la technique Elisa.

Le groupe d'expert de l'OMS ne recommande pas l'utilisation des tests IGRAs dans les pays à revenu faible ou intermédiaire où la prévalence de la tuberculose (tuberculose maladie et tuberculose latente) est importante à cause des performances modestes dans ces populations [107].

3.4.1.2. Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine consiste en l'injection intradermique d'un volume de 0,1 ml de tuberculine PPD (dérivé protéinique purifié), soit 5 unités de tuberculine liquide. Sa positivité témoigne d'un contact avec le Mt sans pouvoir prédire

approximativement du moment de l'exposition. Puisque ce sont les lymphocytes T à mémoire persistante malgré une élimination totale de la mycobactérie. Plusieurs études ont souligné que le test à 10 unités n'est pas très sensible et donc que le risque de faux négatif varie de 15 à 60 %.

La positivité de l'intradermoréaction à la tuberculine n'est aucunement spécifique d'une tuberculose active. En revanche, un virage tuberculinique a plus de valeur d'orientation diagnostique surtout dans un pays de forte endémie tuberculeuse.

3.4.1.3. Dosage de l'activité adénosine désaminase (ADA)

ADA est une enzyme impliquée dans la prolifération et la différenciation des lymphocytes. Sa concentration augmente lors de l'activation des LT en réponse aux antigènes mycobactériens. Le dosage se fait en spectrophotométrie, caractérisé par son faible coût et sa bonne reproductibilité (sensibilité de 100 % et spécificité de 96 %). L'ADA n'est pas spécifique à la tuberculose. Elle peut être élevée dans les cancers, certaines maladies inflammatoires ou infectieuses. Son dosage s'est avéré utile dans la tuberculose péritonéale, péricardique et méningée dans les pays de forte endémie tuberculeuse [108].

3.4.2. Sérologie

Les techniques immuno-enzymatiques (Elisa A 60) permettent de détecter des anticorps IgG, IgM, IgA dirigés contre les antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* : LSD, DAT, PGLTb1. Ces sérologies restent peu spécifiques et peu sensibles (< 60 %). En plus, elles ne permettent pas la distinction entre tuberculose guérie ou tuberculose évolutive.

Aucun sérodiagnostic ne permet actuellement de porter le diagnostic de tuberculose.

3.4.3. Autres méthodes

L'étude du profil des acides mycoliques (HPLC) est spécifique, mais peu sensible nécessitant au moins $2,5 \times 10^6$ bactéries/ml. Elle nécessite du matériel coûteux. D'autres méthodes chimiques permettent la détection de l'acide tuberculostéarique (CPG-SM), il s'agit d'une méthode très sensible et rapide, mais elle est coûteuse, et peu adaptée à la routine. La NFS permet une orientation diagnostique, en objectivant une pan cytopénie en cas de tuberculose hépatosplénique et hématopoïétique ou bien une lymphopénie.

L'hémoculture n'est pas indiquée pour le diagnostic bactériologique de la tuberculose sauf dans les formes disséminées, et chez les patients immunodéprimés (VIH+).

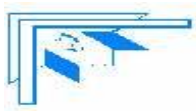
3.5. Indications

En pratique, les indications des différents tests de confirmation du diagnostic de tuberculose dépendent de plusieurs facteurs dont essentiellement la forme et le siège de la tuberculose (Tableau 3). En effet, devant toute suspicion de tuberculose active l'examen microscopique reste l'examen de choix du fait de sa rapidité, son accessibilité, et son faible coût. Lorsque la tuberculose est pauci bacillaire, la culture est ainsi l'examen incontournable et le gold standard.

Quant aux tests d'amplification génique, ils sont indiqués en deuxième intention si les tableaux cliniques et radiologiques sont fortement évocateurs d'une tuberculose mais si l'examen direct est négatif. Ils sont indiqués en première intention, en cas de suspicion de tuberculose multi-résistante, ou lorsqu'il est nécessaire d'identifier le *M.tuberculosis* en cause chez les patients VIH positifs et enfin chez l'enfant [103]. En l'absence d'étalon or pour le diagnostic de la tuberculose latente, les IGRA tests ne doivent être utilisés que pour le seul diagnostic de tuberculose latente et uniquement dans l'objectif d'un traitement [109]. Le Tableau 5 résume les indications des principaux tests de diagnostic de la tuberculose.

Tableau V: Indications des principales techniques de diagnostic [107].

Formes cliniques	Examen microscopique	Culture milieu liquide	Culture milieu solide	Amplification génique	IGRA
TBC baccillifère active	+++	++	++	+	—
TBC extrapulmonaire	(+)	+++	++	+	—
TBC et immunodépression/VIH	(+)	+++	++	+	—
TBC de l'enfant	(+)	+++	++	+	+
Suspicion TBC MDR	(+)	++	++	+++	—
TBC latente	—	—	—	—	++
TBC : tuberculose ; +++ : principal outil de diagnostic ; ++ : intérêt certain ; (+) : nécessaire mais peu contributif ; + : test complémentaire.					



V. Evolution -Complications



Sans traitement, la moitié au moins des tuberculeux décèdent dans les mois qui suivent le développement de la maladie. Pendant cette période, les malades non traités représentent un risque de contagion sérieux pour les proches. Cela explique en partie pourquoi, avant la découverte des médicaments antituberculeux (vers 1950), la maladie était très répandue dans la population, en particulier chez les jeunes adultes qui contaminaient leurs enfants avant de décéder. Au début du 20^e siècle, la tuberculose était la cause du décès de près d'un quart de la population des pays occidentaux, pour la plupart des jeunes adultes. Dans les pays où l'accès aux médicaments efficaces est limité ou difficile pour des raisons de coûts, de disponibilité, de distribution ou de troubles civils, la tuberculose reste une cause importante de décès.

Avec un traitement approprié et bien suivi, l'immense majorité des malades guérissent. Si le traitement a été administré dans une phase encore peu avancée de la maladie, il n'y a pas de séquelle. En revanche, si la maladie a eu le temps de progresser avant le diagnostic et l'administration d'un traitement adéquat, la tuberculose peut laisser des traces plus ou moins importantes (cicatrices ou destruction de zones de tissu pulmonaire, déformations osseuses, cicatrices d'infection des ganglions lymphatiques). Certains malades peuvent même évoluer vers une insuffisance respiratoire en raison de l'importance de la destruction des poumons, alors même que l'infection est totalement guérie.

1. Régression lésionnelle

1.1. Tuberculose primaire

La régression du foyer parenchymateux initial nécessite de 6 mois à 2 ans pour une résolution complète. La résolution des adénopathies, le plus souvent associées aux anomalies parenchymateuses, est encore plus lente.

Le traitement antituberculeux accélère la résolution des anomalies radiographiques, bien qu'une réaction paradoxale avec majoration lésionnelle au cours des trois premiers mois ne soit pas rare [110]. Au cours des réactions paradoxales, des condensations et du verre dépoli homo- ou controlatéraux aux lésions initiales sont rapportés, alors qu'en cas d'aggravation réelle d'une tuberculose, des macro nodules et nodules centro-lobulaires, avec fréquente excavation sont observés [111]. Une réaction paradoxale a également été décrite en cas de

tuberculose pleurale. Cette réaction consiste en des nodules pulmonaires uniques ou multiples, de siège essentiellement périphériques, homolatéraux à l'épanchement pleural, survenant dans les 3 mois après le début du traitement, avec disparition ou persistance d'opacités résiduelles les 3 à 18 mois suivants sous traitement [112].

1.2. Tuberculose secondaire

Après traitement antituberculeux, l'épaisseur des cavités diminue et les contours externes sont plus nets.

Sous traitement adapté, dans la série de Im et coll. [113,114] une disparition progressive des lésions dans l'ordre suivant était notée : condensations lobulaires, nodules de contours flous, nodules centro-lobulaires ou lésions linéaires branchées. Une disparition des nodules centro-lobulaires et des opacités linéaires branchées était notée après 5 à 12 mois de traitement, laissant des lésions fibreuses séquellaires de degré variable.

2. Aspect typique de séquelles

2.1. Tuberculose primaire

Un nodule volontiers calcifié correspondant à la cicatrice granulomateuse, ou complexe de Ghon, est retrouvé dans 1/3 des tuberculoses post-primaires guéries. Des ganglions hilaires associés à une cicatrice parenchymateuse calcifiés, ou complexe de Ranke, sont également typiques de séquelles de primo-infection tuberculeuse.

Des séquelles plus ou moins calcifiées correspondant à la cicatrisation de sites secondairement infectés peuvent également être visibles.

La cicatrisation de lésions parenchymateuses plus larges peut laisser des séquelles fibreuses ou des nodules persistants connus sous le nom de tuberculomes. Toutes ces lésions peuvent se calcifier [115].

2.2. Tuberculose post-primaire

Les séquelles de l'infection primaire sont souvent retrouvées.

Les tuberculoses stables ou inactives sont caractérisées par des lésions de fibrose avec des bandes irrégulières, des lésions stellaires ou linéaires, des nodules calcifiés, des distorsions des axes broncho-vasculaires, des atélectasies cicatricielles, des lésions d'emphysème para cicatriciel, des sténoses bronchiques et des bronchectasies [113,116]. Les bronchectasies sont le plus souvent des bronchectasies par traction en rapport avec les phénomènes de fibrose. Elles sont plus rarement secondaires à une sténose bronchique centrale et/ou une broncho-lithiase. Dans la série de Long, les bronchectasies étaient plus souvent rencontrées au cours des maladies cavitaires que non cavitaires (64 *versus* 11 %) [117]. L'emphysème résulte principalement de phénomènes de traction (emphysème para cicatriciel) ou d'obstruction du flux aérien causé par la sténose fibreuse des bronchioles [114]. Ces remaniements fibreux sont plus marqués en cas de lésions excavées que non excavées. Les lésions de bronchiolite constrictive s'expriment par des zones d'hypo atténuation en rapport avec un piégeage et une vasoconstriction artérielle pulmonaire. Les cavités, qui en général se rétractent lors de leur cicatrisation, sont rarement complètement affaissées. La persistance d'une cavitation stérile est rare [118]. Des niveaux hydro-aériques peuvent témoigner d'une surinfection à Gram négatif ou à anaérobie surajoutée [119].

Des fibroses sévères avec perte de volume lobaire supérieure, plus volontiers unilatérale, rétraction hilaire et trachéomégalie secondaire sont vues dans 30 % des cas [115]. La destruction de la majeure partie d'un poumon est possible.

Des fibrothorax séquellaires possiblement calcifiés avec hypertrophie de la graisse extra-pleurale sont fréquents. Une coiffe apicale est également très fréquemment observée à titre de séquelle. Elle est essentiellement en rapport avec une hypertrophie de la graisse extra-pleurale et à un moindre degré avec un épaississement pleural, une condensation sous-pleurale ou des lésions de fibrose [115,119]. La preuve formelle de sa constitution est apportée en TDM, les reconstructions coronales étant parfois utiles dans ce cadre.



1. Principes du traitement antituberculeux

- Une lésion tuberculeuse comporte 2 populations bacillaires différentes :
 - Une population très riche, présente dans les cavernes, dont la multiplication rapide est responsable du développement de colonies d'emblée résistantes à chacun des antibiotiques, ce qui interdit la monothérapie et justifie une phase initiale de traitement intensif basé sur l'administration simultanée de plusieurs antibiotiques.
 - Une population à multiplication plus lente, présente dans les foyers caséux solides et dans les macrophages, moins accessible aux antibiotiques et pouvant être à l'origine de rechutes. L'éradication de ces bacilles nécessite une phase de consolidation prolongée sur plusieurs mois.

2. Médicaments antituberculeux

- Quatre antituberculeux sont utilisés en première ligne :
 - l'**isoniazide** et la **rifampicine**, dits antituberculeux majeurs car ils ont les propriétés suivantes : ils sont bactéricides, leur bonne diffusion leur permet d'atteindre les bacilles intra- et extracellulaires ; la résistance naturelle du bacille tuberculeux à ces médicaments est relativement rare (1/108 pour la rifampicine et 1/105 pour l'isoniazide);
 - l'administration simultanée de ces 2 antibiotiques permet une réduction rapide du nombre de BK extracellulaires et donc une négativation rapide des expectorations.
 - le **pyrazinamide**, efficace sur les bacilles intracellulaires, permet d'abréger la durée du traitement;
 - l'**éthambutol**, bactériostatique.

Outre ces 4 médicaments essentiels, la streptomycine peut, dans certains cas, remplacer l'éthambutol.

La posologie de ces antituberculeux figure dans le Tableau suivant :

Tableau VI: Posologies recommandées pour les médicaments antituberculeux [120].

Médicaments	Posologie recommandée Prise quotidienne mg/kg
Rifampicine (R)	10 (8–12) max 600 mg
Isoniazide (H)	5 (4–6) max 300 mg
Pyrazinamide (Z)	25 (20–30)
Éthambutol (E)	15 (15–20)
Streptomycine (S)	15 (12–18)

Des combinaisons fixes de 2 ou plusieurs antituberculeux existent et sont recommandées par l’OMS, leur intérêt est de limiter les erreurs de prescription, simplifier le traitement par la diminution du nombre quotidien de comprimés à prendre, ce qui favorise l’adhésion du patient au traitement [121] et évite le risque d’une prise irrégulière d’un ou plusieurs antibiotiques.

3. Schémas thérapeutiques

Le schéma thérapeutique varie selon que le patient ait été ou non traité antérieurement mais dans tous les cas, il comprend deux phases distinctes :

- Une phase initiale ou intensive qui dure deux mois et qui sert à détruire rapidement les bacilles de *M.tuberculosis*, à prévenir l’apparition de bacilles résistants et à faire disparaître la contagiosité
- Une phase d’entretien : de durée variable selon la situation clinique. Cette phase sert à stériliser les lésions et prévenir ainsi les rechutes. En pratique, il existe trois situations cliniques nécessitant des schémas thérapeutiques différents :
 - les nouveau cas.
 - les cas de retraitement.
 - la tuberculose multi résistante : TB-MR [122].

3.1. Schémas thérapeutiques pour les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire

Plusieurs protocoles thérapeutiques ont été validés. Le schéma standard comporte 2 phases :

- Une phase initiale intensive associant les 4 antituberculeux : isoniazide (H), la rifampicine (R), le pyrazinamide (Z) et l'éthambutol (E), durant 2 mois (2HRZE).
- Suivie d'une phase de consolidation associant les 2 antituberculeux majeurs durant 4 mois : 4HR.

Certains auteurs envisagent une trithérapie lorsque le risque de résistance est jugé minime [123].

La phase initiale doit être prolongée d'un mois si l'examen direct est encore positif à 2 mois et si le résultat de l'antibiogramme n'est pas encore disponible.

3.2. Schémas thérapeutiques pour les patients antérieurement traités

Chez tous les patients tuberculeux ayant déjà suivi un traitement, l'historique du traitement antérieur doit être bien documenté afin d'évaluer le risque de résistance.

Il est par ailleurs recommandé, chaque fois que cela est possible, d'effectuer une mise en culture et un antibiogramme au début du traitement afin de détecter précocement une éventuelle résistance, notamment une multi résistance, celle-ci étant 5 fois plus fréquente en cas de retraitement que chez les nouveaux cas (15 % vs 3 %) [124,125].

Le traitement antibiotique doit être strictement adapté à la sensibilité des bacilles. Dans l'attente des résultats des cultures et de l'antibiogramme, le traitement empirique variera selon l'importance du risque de multi résistance.

3.2.1. En cas de faible risque de multi résistance

Le risque est considéré faible lorsqu'il s'agit d'une rechute ou d'un retraitement après interruption. Dans cette situation, le traitement recommandé comporte 5 médicaments par l'adjonction de streptomycine à HRZE pendant 2 mois, puis 4 médicaments pendant 1 mois et 3 médicaments pendant 5 mois (2SHRZE/1HRZE/5HRE). Le traitement sera secondairement adapté aux données de l'antibiogramme.

Pour certains, la streptomycine est remplacée par l'amikacine ou une fluoroquinolone [125].

Ce régime de retraitement est surtout recommandé dans les pays à faible taux de résistance primaire et pour les patients ayant reçu la rifampicine durant au moins les 2 premiers mois du traitement initial [126]. Par ailleurs ce régime n'est pas adopté par tous : dans certains pays, dans l'attente des résultats des cultures et de l'antibiogramme, il est recommandé de suivre le schéma classique en prolongeant la phase de consolidation de 2 mois [127,128].

3.2.2. En cas de risque élevé de multi résistance

Ce sont les cas d'échec d'un traitement antérieur et les cas d'exposition à un patient ayant une tuberculose multi résistante. Il est recommandé dans ces situations, en attendant le résultat de l'antibiogramme, de prescrire un schéma thérapeutique de tuberculose multi résistante [122,129].

4. Autres traitements pharmacologiques

Les autres traitements sont les suivants :

- Corticothérapie : elle est discutée en cas de péricardite, méningite, miliaire, tuberculome cérébral et obstruction bronchique, surtout chez l'enfant.
- Vitamine B6 : indiquée chez les patients à risque (grossesse, alcoolisme, dénutrition, neuropathie préexistante, insuffisance rénale, infection par le VIH) dans le but de prévenir la neuropathie périphérique causée par l'isoniazide.
- compléments alimentaires : en cas de dénutrition.

5. Modalités pratiques du traitement

5.1. Bilan pré thérapeutique

Ce bilan est essentiellement clinique et comporte :

- La pesée du malade en vue d'adapter la posologie des médicaments au poids.
- Un interrogatoire minutieux à la recherche de pathologies nécessitant d'adapter le traitement (neuropsychiques, hépatiques ou rénales), ainsi que les prises médicamenteuses concomitantes (contraceptifs, digitaliques), susceptibles d'avoir leurs métabolismes modifiés par le traitement antituberculeux.

- Un dosage initial des transaminases, de la créatinine et de l'acide urique est souhaitable en prévision d'éventuels effets indésirables ;
- Un bilan ophtalmique : champs visuels, vision des couleurs et fond d'œil.

5.2. Règles générales du traitement

L'administration des médicaments obéit aux règles suivantes :

- Elle est quotidienne. Dans certains pays, en phase de continuation, un traitement intermittent est envisagé, 3 fois par semaine, sauf chez les patients infectés par le VIH [123]. Cependant, le taux de rechute lors d'un traitement intermittent semble être supérieur à celui de l'administration quotidienne des médicaments, surtout lorsqu'il existe des cavernes tuberculeuses [130], de même que la négativation des expectorations est plus tardive [129,131].
- La dose totale est administrée en une prise unique. En cas d'intolérance digestive, cependant, le traitement peut être administré en 2 prises [123].
- le traitement doit être administré à jeun afin d'obtenir une absorption maximale de la rifampicine et de l'isoniazide.
- la supervision directe du traitement (directly observed treatment [DOT]) est recommandée, notamment durant la phase initiale, afin de limiter les risques d'interruption du traitement et donc de résistance acquise au traitement.

5.3. Isolement en milieu hospitalier

L'hospitalisation du patient tuberculeux n'est ni obligatoire ni médicalement nécessaire. L'isolement, qui peut être réalisé à l'hôpital ou à domicile, sert à protéger l'entourage d'une éventuelle source de contagion laquelle peut être évaluée à 10 à 15 jours. Lorsque la tuberculose n'est pas contagieuse, que les patients ne présentent pas de pathologies concomitantes et qu'ils vivent dans un milieu social favorable, le traitement peut être effectué en ambulatoire. La levée de l'isolement peut être décidée au vu de l'amélioration clinique, du retour à l'apyrexie et d'une négativation de l'examen microscopique direct des crachats. En cas de doute sur l'existence d'une résistance des bacilles (zone d'endémie, patient multi traité. . .), l'isolement doit être prolongé.

6. Suivi du traitement

Un suivi régulier du patient est nécessaire dans le but d'évaluer l'efficacité du traitement et de détecter tout effet indésirable éventuel (Fig. 18).

Initial	10- 15j	2 mois	5mois	6 mois	9 mois	12 mois
Ex clinique						
Recherche BK	malades hospitalisés en isolement					
SGOT/SGPT		(à répéter si signes cliniques)				
Uricémie Créatinine Ex. ophtalmo	A répéter si anomalies initiale ou signes cliniques					
Radio thorax		Facultatif				

Figure 18: Schéma du suivi de la tuberculose pulmonaire [132].

6.1. Surveillance de l'efficacité du traitement

La surveillance de l'efficacité du traitement se base sur:

- l'examen clinique : surveillance de la température, du poids et de la symptomatologie fonctionnelle ;
- La radiographie du thorax : il est recommandé d'effectuer une radiographie thoracique en fin de traitement. Un contrôle radiologique se justifie à 2 mois de traitement pour s'assurer de l'évolution favorable mais elle n'est pas absolument indispensable.
- Les examens bactériologiques doivent être réalisés à 2 mois, 5 mois et 6 mois de traitement antituberculeux :

- La négativation bactériologique de l'expectoration est généralement obtenue au cours des 2 premiers mois de traitement,
- Dans le cas contraire, l'observance thérapeutique du malade doit être vérifiée ainsi qu'une éventuelle résistance du BK, sur les données de l'antibiogramme,
- Si l'observance thérapeutique est confirmée et en l'absence de résistance du BK, le traitement initial sera maintenu et la recherche de BK dans les crachats sera répétée à la fin du 3ème mois. Le traitement d'entretien sera démarré à la négativation de cet examen.
- En cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative : ◦ l'efficacité du traitement s'apprécie sur l'évolution clinique et radiologique.
- en cas de tuberculose extrapulmonaire : ◦ l'efficacité du traitement s'apprécie sur l'évolution clinique et sur différents examens complémentaires (biologie, imagerie) jugés nécessaires par le spécialiste concerné.

6.2. Surveillance de la tolérance

La recherche d'effets indésirables du traitement se base sur la clinique.

Les examens biologiques ne sont pas systématiques mais orientés par les anomalies observées.

6.2.1. Conduite à tenir devant un effet indésirable aux antituberculeux

La combinaison de quatre médicaments antituberculeux est associée à une probabilité non négligeable de survenue d'effets indésirables pouvant avoir différents degrés de gravité. Les effets indésirables légers sont traités symptomatiquement. En revanche, en présence d'effets graves, il convient d'interrompre le traitement; la conduite dépendra alors du type d'effet indésirable (Tableau VII).

Il est recommandé de sensibiliser les patients aux symptômes pouvant orienter vers une intolérance à ce traitement [133].

6.2.2. Conduite à tenir devant une atteinte hépatique

L'hépatotoxicité représente un effet indésirable prééminent des antituberculeux ; leur fréquence atteint 20 % [134]. L'isoniazide et le pyrazinamide sont les médicaments les plus pourvoyeurs d'atteinte hépatique, suivis par la rifampicine; l'éthambutol est exceptionnellement hépatotoxique.

Un délai précoce de l'atteinte hépatique est en faveur de la responsabilité de l'isoniazide [135]; la survenue tardive évoque plus celle du pyrazinamide et la rifampicine.

L'atteinte cytolytique est plus l'apanage de l'isoniazide et du pyrazinamide, la cholestase oriente plus vers la rifampicine [135].

La présence concomitante de signes d'hypersensibilité tels qu'une éruption cutanée, une hyperéosinophilie ou une fièvre évoque également le rôle de la rifampicine.

Une augmentation asymptomatique des transaminases ne nécessite l'interruption du traitement que si elle est supérieure à 5 fois la limite supérieure de la norme, le traitement sera alors interrompu jusqu'à normalisation des tests hépatiques. On pourra ensuite, en règle générale, réintroduire le même schéma thérapeutique en excluant le pyrazinamide.

6.2.3. Conduite à tenir devant une réaction cutanée

Tous les médicaments antituberculeux sont susceptibles d'engendrer un rash cutané de différents types sémiologiques et différents degrés de gravité. Dans le cas d'un simple prurit, un traitement symptomatique à base d'antihistaminiques est à préconiser sans avoir recours à l'interruption du traitement antituberculeux. Par contre, en présence de lésions cutanées visibles, le traitement aux antituberculeux doit être interrompu puis les médicaments réintroduits un à un après la disparition des lésions cutanées. La réintroduction du traitement antituberculeux doit être progressive, sur trois jours pour chacun des médicaments [136].

6.2.4. Conduite à tenir devant une fièvre

La réapparition de fièvre chez un patient sous traitement antituberculeux pendant plusieurs semaines doit faire évoquer l'origine médicamenteuse si l'évolution de la tuberculose est, par ailleurs, favorable et en l'absence d'éventuelle surinfection. Cette fièvre est généralement élevée (39 °C) mais bien tolérée par le patient et une hyperéosinophilie peut y être associée. Après confirmation de l'origine médicamenteuse, tous les antituberculeux doivent être arrêtés jusqu'à la disparition complète de la fièvre (en général dans les 24 heures) puis réintroduits un à un selon l'ordre suivant: éthambutol, isoniazide, rifampicine, pyrazinamide [133].

6.2.5. Conduite à tenir devant des troubles digestifs

Les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales sont les principales manifestations de l'intolérance digestive surtout au cours des premières semaines du traitement et doivent toujours inciter à la recherche de signes d'hépatotoxicité associée. Si l'atteinte digestive est isolée, le traitement peut être administré en 2 prises [133].

Tableau VII: Approche de la prise en charge des effets indésirables des antituberculeux fondée sur les symptômes [127,137].

Effets indésirables	Médicaments probablement responsables	Prise en charge
Sévères	Arrêt du ou des médicament(s) probablement responsable(s) et hospitalisation en urgence	
Éruption cutanée avec ou sans prurit	Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, streptomycine	Arrêter tous les antituberculeux
Ictère (autres causes exclues), hépatite	Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide	Arrêter tous les antituberculeux
Confusion	La plupart des médicaments antituberculeux	Arrêter tous les antituberculeux
Troubles de la vision (autres causes exclues)	Éthambutol	Arrêter l'éthambutol
Choc, purpura, insuffisance rénale aiguë	Rifampicine	Arrêter la rifampicine
Mineurs	Poursuivre l'administration des antituberculeux, vérifier leur posologie	
Nausées, vomissements, douleurs abdominales	Pyrazinamide, rifampicine, isoniazide	Traitement symptomatique, fractionnement des doses. Si les symptômes persistent, hospitalisation
Douleurs articulaires	Pyrazinamide	Aspirine ou autre AINS ou paracétamol
Sensation de fourmillement dans les mains ou dans les pieds	Isoniazide	Pyridoxine 50 à 75 mg/jour

7. Critères de guérison

En cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive, la guérison est affirmée si le malade a pris régulièrement son traitement et si tous les examens bactériologiques (frottis et/ou cultures) réalisés au 5^{ème} et 6^{ème} mois sont négatifs avec une amélioration clinique et radiologique. En cas de tuberculose extra pulmonaire, les critères de guérison sont différents selon la localisation. L'absence de tout signe d'évolutivité clinique et/ou radiologique et/ou biologique est le critère le plus commun, quelle que soit la localisation. Cependant, dans certains cas de localisations extra pulmonaires, un traitement complémentaire, médical ou chirurgical, doit être envisagé.

8. Situations particulières

8.1. Localisations particulières

8.1.1. Tuberculose neuroméningée

Pour la localisation neuroméningée, il est recommandé de prolonger la phase de consolidation à 10 mois en raison de la variabilité de la pénétration des médicaments dans le liquide céphalorachidien [120, 131, 138]. Le schéma thérapeutique est le suivant: quadrithérapie pendant deux mois suivis par une bithérapie (HR) pendant dix mois. La recommandation est de remplacer l'éthambutol par la streptomycine (HRZS) ou l'amikacine. Enfin, l'intérêt d'une corticothérapie associée a été démontré dans cette localisation [139-141].

8.1.2. Tuberculose disséminée

La miliaire tuberculeuse (MT) constitue la forme la plus grave de la tuberculose résultant de la dissémination, le plus souvent hématogène, du bacille tuberculeux dans l'ensemble des viscères de l'organisme. Le caractère disséminé de cette forme incite à la recherche d'une localisation méningée. Devant toute suspicion clinique, une ponction lombaire et/ou une IRM cérébrale sont demandées afin de mettre en évidence une lésion du système nerveux central et d'adapter ainsi le choix thérapeutique [137]. Malgré l'efficacité prouvée des antituberculeux, le taux de mortalité reste élevé en rapport avec des complications évolutives et au terrain sur lequel elle survient. En effet, au cours de l'évolution

de la MT, plusieurs complications peuvent se voir, telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et surtout les complications hématologiques à type de pancytopenie et de syndrome d'activation macrophagique. La réponse au traitement antituberculeux de première ligne est habituellement bonne. Il existe cependant un risque de toxicité hépatique et d'interférences médicamenteuses chez les patients traités pour une infection par le VIH. Le retard au traitement spécifique s'avère être le facteur de risque de mortalité le plus important. L'association d'une corticothérapie peut être envisagée en cas de méningite, de SDRA ou d'épanchements péricardique ou pleural persistants.

8.1.3. Tuberculose ganglionnaire

Le traitement préconisé est la quadrithérapie classique 2HRZE/4HR [132, 142, 143] avec un taux de rechute d'environ 3 % [144]. L'augmentation du volume de l'adénite ou même l'apparition de nouvelles adénopathies sont des complications plutôt fréquentes au cours ou même après la fin du traitement [145,146]. La réapparition des adénites en principe stériles ne justifie pas la reprise ni la prolongation du traitement [132]. Pour les adénites volumineuses, les fistulisations spontanées doivent être évitées par l'aspiration évacuatrice répétée à l'aiguille fine et la fistulisation dirigée par pose d'une mèche avec des lavages à la Bétadine. Le recours à l'ablation chirurgicale, aux résultats souvent très inesthétiques, doit être évité.

8.1.4. Tuberculose ostéo-articulaire

Le traitement médical proposé est 2HRZE/4HR pour l'OMS [132], 2HRZE/7HR pour d'autres, tels que l'ATS/CDC [125, 133, 140]. Le traitement chirurgical n'est indiqué qu'en présence de symptômes neurologiques de compression. La spondylodiscite avec atteinte multi-étagée est fréquente. Il convient de rechercher systématiquement les abcès froids et les atteintes neurologiques [147]. Le drainage des collections sous scanner est recommandé avec éventuelle pose d'un pigtail [148]. Afin d'éviter des complications neurologiques, il est indispensable de garder une surveillance clinique régulière lors de l'évolution (recherche d'atteinte cervicale ou dorsale). Le contrôle radiologique se fera à deux mois de traitement (recherche d'abcès).

8.2. Traitement de la tuberculose en cas de pathologies associées

8.2.1. Pathologie hépatique

Lors de l'atteinte hépatique chronique, le pyrazinamide est contre-indiqué. On a recours à l'association d'isoniazide (H), rifampicine (R) et éthambutol (E) pour une durée de neuf mois [136,149].

8.2.2. Insuffisance rénale

H et R ayant une élimination biliaire, ils peuvent être utilisés sans modification de leurs posologies. Une adaptation des doses est nécessaire pour l'éthambutol. En cas d'insuffisance rénale sévère et pour les tuberculoses non bacillifères, le protocole proposé est 2HRZ/6HR [150].

8.2.3. Tuberculose et immunodépression

Le schéma thérapeutique au cours de la tuberculose chez un sujet immunodéprimé est le même schéma standardisé que celui d'un immunocompétent [151,152].

Pour les sujets infectés par le VIH, présentant une tuberculose non résistante et chez qui l'amélioration sous traitement est lente, certains recommandent de prolonger la durée du traitement. Ceci permettrait d'avoir un succès thérapeutique optimal et diminuerait le taux de rechute [153].

Lorsqu'une infection par le VIH est diagnostiquée chez des personnes atteintes de tuberculose active et qu'un traitement antirétroviral est indiqué, la priorité est de débiter un traitement antituberculeux ; le traitement antirétroviral (TAR) sera instauré dans les deux semaines suivant le démarrage du traitement antituberculeux [151]. Toutefois sur des études récentes, l'instauration en parallèle des deux traitements aurait un bénéfice sur le plan du pronostic [154].

Un problème majeur se pose en rapport avec l'interaction entre les antituberculeux et les antirétroviraux. Il est recommandé par plusieurs spécialistes d'administrer un TAR à base d'éfavirenz (EFV) et un traitement antituberculeux à base de rifampicine, en doses standard en cas de coinfection tuberculose/VIH. Toutefois, d'autres options sont possibles [142].

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) observé parfois chez les patients atteints d'une co-infection tuberculose/VIH se caractérise par l'exacerbation temporaire des manifestations cliniques et radiographiques de la tuberculose rappelant la réactivation de la tuberculose sous traitement. Cette réaction paradoxale chez les personnes séropositives serait due à une reconstitution immunitaire, en résultat soit du traitement contre la tuberculose seul, soit du démarrage du TAR avec un traitement antituberculeux concomitant. Un examen approfondi est nécessaire pour exclure les autres causes, en particulier l'échec du traitement antituberculeux, avant de diagnostiquer une réaction paradoxale. Un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien peut atténuer les symptômes [155,156].

8.3. Tuberculose pendant la grossesse et l'allaitement

La streptomycine est contre-indiquée. Le traitement répond au schéma thérapeutique classique 2RHZE/4RH [132]. Un apport vitaminique B6 est recommandé pour la femme enceinte et allaitante. Il faudrait également supplémenter le nouveau-né de mère tuberculeuse recevant un traitement comprenant l'isoniazide par de la vitamine K afin d'éviter les hémorragies en post-partum.

8.4. Traitement de l'infection latente tuberculeuse (ILT)

L'importance du traitement d'ILT est d'éviter l'évolution vers la tuberculose active. Il s'agit plutôt d'une démarche préventive [158,159]. Le traitement préventif le mieux validé est la monothérapie par l'isoniazide, à raison de 5 mg/kg par jour pendant 6 à 9 mois [159,160]. Mais, selon certaines études, la bithérapie par l'isoniazide et la rifampicine pendant trois mois permettrait une meilleure observance thérapeutique de la part des patients [161].

Chez l'adulte le traitement de l'ILT est unanimement recommandé dans 2 situations :

- personnes séropositives au VIH. Afin de réduire les cas de tuberculose chez les personnes atteintes du VIH, un traitement préventif par l'isoniazide est préconisé. Il convient de réaliser un examen approfondi avant de démarrer le traitement afin d'éliminer d'abord une tuberculose active [162,163]. Plusieurs études menées dans les pays de forte endémie tuberculeuse ont montré le bénéfice d'une chimio prophylaxie chez des patients porteurs du

VIH avec une IDR à la tuberculine positive (> 5 mm d'induration) [128]. Une prévention de la tuberculose est en revanche clairement recommandée par la SPLF pour toute personne atteinte par le VIH au contact d'un sujet bacillifère, quels que soient le résultat de l'IDR, le degré du déficit immunitaire et le statut vaccinal [164].

- personnes relevant d'un traitement antiTNF. Une bithérapie pendant trois mois ou l'isoniazide durant neuf mois sont préconisés pour les patients ayant une IDR > 10 mm et/ou un test de libération de l'interféron positif [165] Ce traitement sera débuté trois semaines avant l'anti TNF.

Cependant, pour plusieurs pays, les indications du traitement de la TPL sont plus larges:

- pour la SPLF, l'indication est étendue aux adultes contacts ayant une infection latente diagnostiquée par un test immunologique (IDR ou test de libération de l'interféron), présumée ou démontrée récente (moins de 2 ans). La chimioprophylaxie est également indiquée aux adultes ayant une IDR positive avec des images radiologiques évocatrices de séquelles de tuberculose [128].

- pour la Ligue pulmonaire suisse, l'indication est retenue pour les sujets contacts de plus de 12 ans, si IDR ≥ 5 mm ou test de libération de l'interféron positif ainsi que pour les sujets ayant un foyer radiologique résiduel après avoir tout mis en œuvre pour éliminer une tuberculose maladie [137].

9. Perspectives d'avenir

Depuis 30 ans et jusqu'à très récemment, aucune nouvelle classe d'antibiotiques efficace pour le traitement de la tuberculose n'a été découverte du fait du désintérêt de l'industrie pharmaceutique pour cette pathologie qui ne sévissait presque plus que dans les pays à faible revenu. Actuellement, avec la recrudescence de la tuberculose dans les pays industrialisés notamment depuis l'épidémie du sida, la situation a changé. En plus de la découverte de nouvelles molécules, le séquençage du génome de *M.tuberculosis* et une meilleure compréhension d'une part des voies métaboliques impliquées dans la synthèse de la paroi de la mycobactérie, d'autre part de la réponse immune à *M. tuberculosis*, ont ouvert de nouvelles voies de recherche, telles que [132]:

- la modification de classes thérapeutiques existantes dans le but d'améliorer leur spécificité et leur pharmacocinétique (nouvelles rifamycines, quinolones).
- de nouvelles classes d'agents antibactériens (ex.: nitroimidazoles).
- de nouveaux modes de délivrance des médicaments (liposomes. . .).
- des agents inhibant les voies métaboliques des mycobactéries.
- d'autres options thérapeutiques sont en cours d'évaluation : elles consistent à renforcer les défenses immunitaires du sujet au moyen de traitement immunostimulant.



VII. Prévention de la tuberculose



1. Principes de prévention

Comme dans toute maladie infectieuse, la prévention s'attaque à chacune des étapes du cycle de vie de l'agent pathogène à savoir le réservoir, la transmission et le vecteur. Ainsi, la prévention de la tuberculose, maladie interhumaine dont la transmission se fait de manière quasi exclusive par voie aérienne, revient à diminuer le réservoir humain du *M. tuberculosis* et à éviter sa transmission [166].

La diminution du réservoir revient à traiter les patients infectés par le BK que ce soit une ITL ou une ITP. Si le traitement de la tuberculose par un BK sensible aux antituberculeux est relativement facile, la prise en charge de la tuberculose résistante, dont la fréquence est en augmentation pose un vrai problème [167].

La prévention de la transmission peut se résumer en deux points :

- diminuer le risque de contact potentiel avec le germe par des mesures visant le patient potentiellement contaminant et les sujets en contact avec lui, particulièrement en milieu hospitalier;
- diminuer le risque de développer une infection tuberculeuse suite à un contact avec un patient bacillifère en stimulant la réponse immunitaire spécifique grâce à la vaccination par le BCG.

1.1. Mesures de prévention de contact

La principale mesure de prévention de la transmission est l'isolement du patient, qui doit être hospitalisé en chambre individuelle, ou dans une unité dédiée aux tuberculeux et signalée en tant que telle. Il doit être sensibilisé sur le risque de contamination qu'il présente et doit limiter ses déplacements au sein de la structure hospitalière en portant un masque de type « masque chirurgical » à chaque sortie de sa chambre.

Par ailleurs, la chambre du patient doit être suffisamment aérée afin d'assurer le renouvellement régulier de l'air. Cette aération peut se faire par une ventilation naturelle telle que l'ouverture régulière des fenêtres ou plus efficacement par une ventilation artificielle pouvant assurer un renouvellement de l'air quelles que soient les conditions météorologiques. Actuellement, les chambres à flux et les chambres à pression négative représentent des moyens efficaces pour éviter la diffusion du germe dans le reste du service. De même, tout matériel contaminé doit être désinfecté d'une manière efficace contre le BK.

Enfin, d'autres mesures visent les sujets en contact avec le patient, comme le personnel médical, qui doivent porter un masque de type « pièce faciale filtrante contre les particules » (FFP) à chaque fois qu'ils rentrent dans la chambre. Ce personnel doit être soumis à une surveillance dans le cadre de la médecine de travail par la pratique régulière d'IDR et de radiographie du thorax.

1.2. Vaccination par le BCG

1.2.1. Principes et objectifs du vaccin

Le BCG est un vaccin vivant provenant d'une souche de *M.bovis*, qui a été atténué par Calmette et Guérin à l'Institut Pasteur de Lille en France. Sa première administration chez l'homme remonte à 1921 [168]. Ce vaccin produit une immunité de surinfection comparable à celle acquise lors de la primo-infection. Cette immunité ne perdure que grâce à l'existence des bacilles vivants au sein de l'organisme [169].

1.2.2. Méthode d'administration

L'injection est pratiquée par voie intradermique. La dose habituelle est de 0,05 ml chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de trois mois, et de 0,1 ml chez les autres enfants et l'adulte [170].

Dans les 2 à 3 semaines après la vaccination, une pustule rouge-bleuâtre apparaît et s'ulcère après 6 semaines environ laissant une lésion d'environ 5 mm de diamètre. Des croûtes se forment et guérissent habituellement dans les 3 mois suivant la vaccination. La vaccination par le BCG laisse généralement une cicatrice permanente sur le site de ponction. Une personne vaccinée par le BCG doit avoir une IDR à la tuberculine positive trois mois après la vaccination [171].

1.2.3. Complications du BCG

Certaines complications peuvent survenir à la suite de ce vaccin. Leur fréquence est variable selon la souche bactérienne, la dose administrée, la méthode d'immunisation et l'âge du vacciné.

Les complications les plus fréquentes sont d'ordre locorégionales à type d'adénites ou d'ulcération ou de cicatrice chéloïde. Des complications graves à type d'ostéite et d'infections généralisées à BCG sont rares et peuvent survenir chez les enfants immunodéprimés [171].

1.2.4. Population à vacciner par le BCG

Il est prouvé que la vaccination par le BCG des nouveau-nés et des enfants d'âge préscolaire permet, lorsqu'elle est bien pratiquée, de les protéger efficacement contre toutes les formes de la tuberculose infantile et spécialement contre les formes graves et parfois mortelles de la maladie, essentiellement la méningite et la miliaire tuberculeuses [172,170]. Chez l'enfant, l'effet protecteur du BCG vis-à-vis de ces deux formes varie de 60 à 90 % [170]. Son effet sur la prévention des formes de l'adulte, en particulier les tuberculoses pulmonaires, est très discuté. De nombreuses études ont remis en question son efficacité, d'autres lui accordent une efficacité pouvant atteindre 80 % [170].

Malgré les incertitudes et les controverses portant sur son efficacité, il est cependant largement admis que la vaccination par le BCG doit être pratiquée dans les pays où la tuberculose continue à représenter un important problème de santé publique [173,170]. L'OMS recommande d'appliquer une politique de vaccination de routine par le BCG pour tous les nouveau-nés, à l'exception de ceux dont on sait qu'ils sont infectés par le VIH [174]. Elle a récemment insisté sur l'inutilité des contrôles tuberculiniques et des revaccinations.

Dans les pays à faible incidence de la tuberculose, la vaccination doit cibler les populations à haute prévalence potentielle tels que les émigrés provenant d'un pays à forte prévalence.

1.3. Perspectives

Plus d'une trentaine de nouveaux vaccins potentiellement plus efficace que le BCG sont en cours de développement dont douze en phase d'essais cliniques. Certains de ces vaccins auraient un effet potentialisateur sur le BCG et pourraient même être utilisés chez les sujets immunodéprimés [174].

2. Organisation de la prévention de la tuberculose

La prévention de la tuberculose ne peut se concevoir à une échelle individuelle ou d'une collectivité, mais doit se faire dans le cadre d'une approche mondiale, étant donné la mobilité de la population mondiale. Il est clair que tous les humains n'ont pas le même risque

d'être contaminés par le BK et que ce risque est variable selon le degré de l'exposition et le risque de développer la maladie. Par ailleurs, ils n'ont pas la même accessibilité aux moyens préventifs de la tuberculose vue la variabilité des conditions socioéconomiques personnelles et collectives. L'OMS a longtemps contribué à organiser et à standardiser la lutte anti-tuberculose, ceci grâce à des stratégies évolutives dans le temps et selon l'incidence de la maladie. Le DOTS et le plan mondial « Halte à la tuberculose » sont les deux stratégies majeures élaborées par l'OMS pour combattre ce fléau.

2.1. DOTS

La stratégie DOTS (Directly Observed Treatment, Short course) élaborée par l'OMS au cours des années 1990 avait pour objectifs de détecter au moins 70 % des personnes atteintes de tuberculose infectieuse et d'en guérir au moins 85 % [175]. Cette stratégie se base sur un engagement des pouvoirs publics pour améliorer le dépistage et le traitement de la tuberculose dont l'administration doit se faire sous surveillance directe (DOT). Ce programme a été appliqué dans 184 pays regroupant 99 % des cas de tuberculose et 93 % de la population mondiale en 2006.

2.2. Plan mondial Halte à la tuberculose

En 2001, une coalition entre plusieurs partenaires, dont l'OMS, a établi le partenariat « Halte à la tuberculose ». Il s'agit d'un réseau impliquant les pouvoirs politiques, les communautés, les organisations de la société civile et la majorité des prestataires de soins publics et privés. Le plan « Halte à la tuberculose » s'assigne pour objectif majeur d'obtenir une réduction spectaculaire des cas de tuberculose à l'horizon de l'année 2015, en veillant à ce que tous les patients, y compris les cas de co-infection avec le VIH et les cas pharmaco-résistants, bénéficient de l'accès universel à des diagnostics de qualité et à des traitements centrés sur le patient. La première étape s'est déroulée de 2001 à 2005 et a permis d'instaurer et de généraliser la stratégie DOTS.

L'objectif de la deuxième étape qui s'est déroulée de 2006 à 2015 est de réduire la prévalence et la mortalité de la tuberculose de 50 % par rapport aux valeurs de référence de 1990. Ceci revient à ramener la prévalence à un taux maximum de 155 pour 100 000 habitants et la mortalité à un maximum de 14 ou moins pour 100 000 par an en 2015.

Le nombre des décès dus à la tuberculose doit tomber sous la barre de 1 million en 2015. L'élaboration d'une troisième partie appelée « Stratégie de la lutte antituberculeuse après 2015 » a été décidée lors de l'Assemblée mondiale de la santé de 2012. Cette stratégie qui va s'étaler de 2015 à 2025 a pour objectif de réduire de moitié la mortalité et l'incidence de la tuberculose par rapport à 2015. La tuberculose résistante au traitement serait une cible prioritaire en matière de détection et de prise en charge au cours de cette période. On prévoit qu'en 2050, la tuberculose ne serait plus un problème de santé publique mondial et que son incidence serait inférieure à 1 pour 1 million de personnes [175].

2.3. Organisation de la lutte à l'échelle d'un pays

L'organisation de la lutte antituberculeuse à l'échelle d'un pays doit prendre en compte les spécificités épidémiologiques et socioéconomiques. La réalisation d'un programme de lutte antituberculeuse va dépendre de la motivation des professionnels de la santé, des partenaires sociaux, des ressources économiques et surtout de la volonté politique [176].

Afin d'élaborer un programme de lutte efficace, les sociétés savantes doivent disposer des chiffres exacts de l'incidence de la maladie. Pour cela, la surveillance épidémiologique doit être une des priorités du programme de lutte antituberculeuse. Elle repose en particulier sur la déclaration obligatoire de tout cas de tuberculose tout en précisant les modalités de prise en charge et de suivi [177]. Le circuit d'acheminement et de centralisation de ces données doit être bien organisé.

2.4. Stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose d'ici 2035

2.4.1. Indicateurs

- Réduire de 95% d'ici à 2035 le nombre de décès par rapport à 2015.
- Réduire de 90% d'ici à 2035 le taux d'incidence de la tuberculose par rapport à 2015.
- D'ici à 2035, plus aucune famille ne supporte de coûts catastrophiques liés à la tuberculose.

2.4.2. Principes

1. Tutelle des pouvoirs publics et justification de l'action menée, suivi et évaluation.
2. Solide coalition avec les organisations de la société civile et les communautés.
3. Protection et promotion des droits de l'homme, éthique et équité.
4. Adaptation de la stratégie et des cibles dans les pays, doublée d'une collaboration mondiale.

2.4.3. Mettre fin à l'épidémie de tuberculose

Il est possible de mettre fin à l'épidémie de tuberculose en faisant baisser radicalement le nombre de cas et de décès et en éliminant la charge économique et sociale que la tuberculose représente. Un échec aura de graves conséquences pour la santé publique aux niveaux individuel et mondial.

Pour atteindre ce but d'ici à 2035, il faut:

1. élargir la portée des interventions de soins et de prévention, et les rendre plus accessibles, en privilégiant les approches à fort impact, intégrées et centrées sur les patients;
2. exploiter pleinement les avantages des politiques et des systèmes sanitaires et de développement en coopérant avec un éventail beaucoup plus large de collaborateurs au sein des pouvoirs publics, des communautés et du secteur privé;
3. rechercher de nouvelles connaissances scientifiques et des innovations susceptibles de modifier radicalement la prévention et la prise en charge de la tuberculose.

Pour un impact maximal, ces mesures doivent s'appuyer sur les principes de tutelle des pouvoirs publics, de participation de la société civile, de droits de l'homme et d'équité et être adaptées à des contextes divers et particuliers concernant l'épidémie.

2.4.4. Atteindre les cibles définies

En vue d'atteindre les cibles énoncées dans la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose, tout d'abord, la baisse annuelle des taux mondiaux d'incidence de la tuberculose doit passer de 2% par an en 2015 à 10% par an d'ici à 2025 [178].

Deuxièmement, la proportion de personnes atteintes de la tuberculose qui en meurent (le taux de létalité) doit passer de 15% en 2015 à 6,5% d'ici à 2025. Cette baisse de la mortalité et de l'incidence d'ici à 2025 est ambitieuse mais réalisable avec les outils existants, auxquels s'ajoutent la couverture sanitaire universelle et la protection sociale.

Pour pérenniser les progrès au-delà de 2025, atteindre les ODD* en 2030 et parvenir aux objectifs prévus par la stratégie pour 2035, des outils supplémentaires devront être disponibles d'ici à 2025 [178].

Il faudra, en particulier, disposer d'un nouveau vaccin efficace avant et après l'exposition, de traitements à la fois plus sûrs et plus efficaces pour l'infection tuberculeuse latente, afin de faire baisser le nombre de nouveaux cas liés aux deux milliards de personnes environ qui, dans le monde, sont infectées par le bacille de la tuberculose et de meilleurs outils de diagnostic et de traitements plus sûrs et plus simples, notamment plus brefs.

Si l'on veut que de nouveaux outils soient disponibles d'ici à 2025, des investissements immédiats, fortement étoffés, devront être engagés dans la recherche-développement.

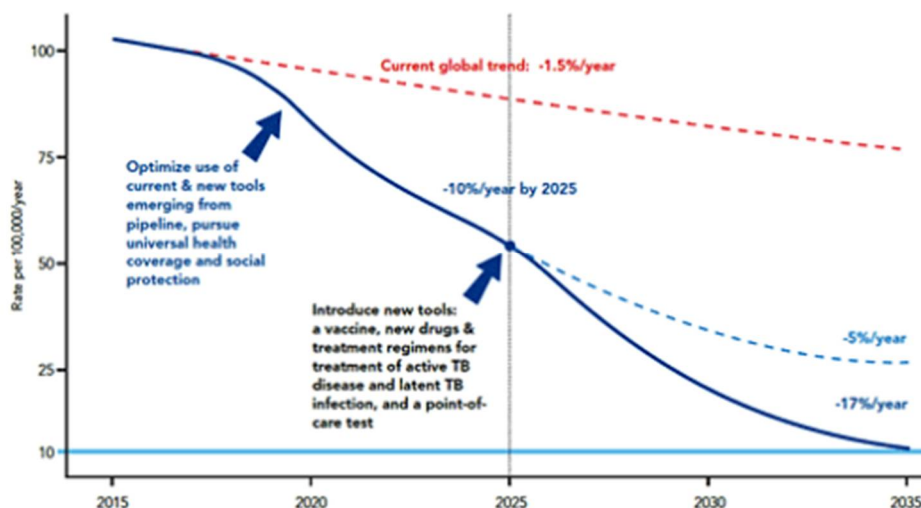


Figure 19: Recul estimé du nombre de cas de tuberculose d'ici 2030 [178].



VIII. Prévention de la tuberculose au Maroc



1. Progrès de la LAT au Maroc

1.1. Investissement en matière de la LAT

- Augmentation du budget annuel alloué par le MS au PNLAT de 30 à 76 millions DH entre 2012 et 2018.
- -Soutien continu du FM de lutte contre le VIH, la TB et le paludisme d'environ 32 millions DH durant la période 2017-2020.
- Soutien des collectivités territoriales par environ 66 millions DH durant la période 2018-2021 [179].

1.1.1. Offre de soins

- 39 Appareils de radiographie numérique
- Appareils de diagnostic de biologie moléculaire 47 Xpert et 4 LPA
- 70 de nouvelle génération Microscopes à fluorescence
- 5 unités de radiologie mobile
- Gratuité des prestations de diagnostic et du traitement .Coût d'une cure de traitement :
- 520 DH TB pharmaco sensible, - 60.000 DH TB pharmaco résistante.

1.1.2. Atteinte de la cible 6-C des OMD

- Inverser la tendance de l'épidémie de la TB avant 2015 Baisse de l'Incidence estimée de 27% (1990-2015). (figure 20).

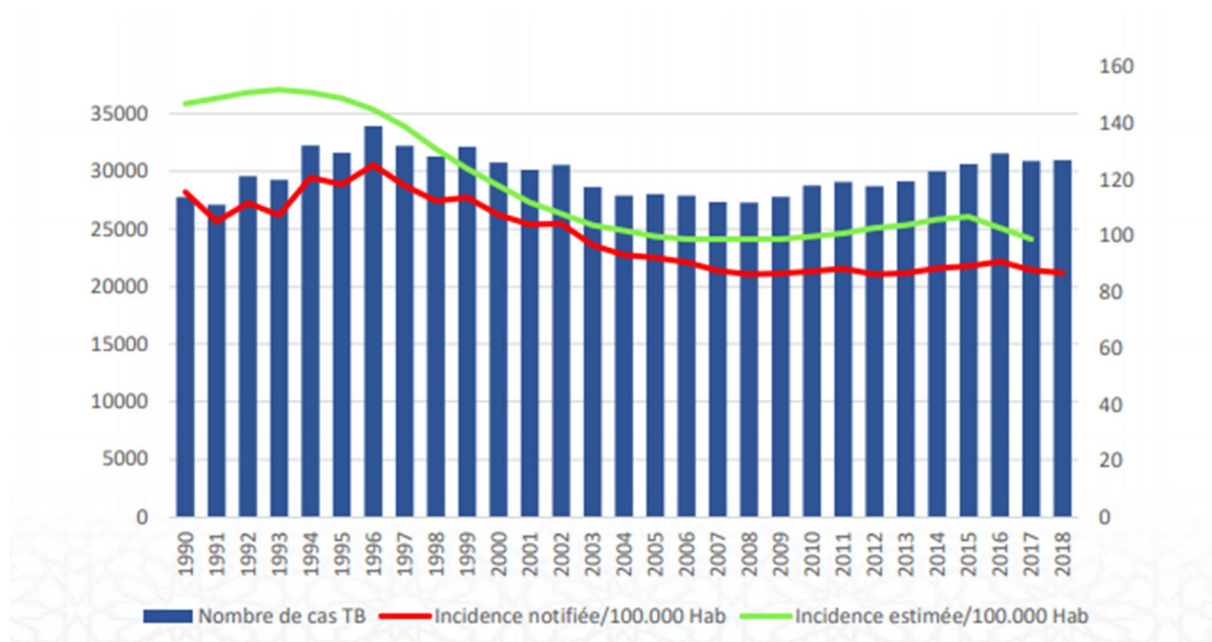


Figure 20: Evolution du nombre de cas et de l'incidence de la TB au Maroc, 1990-2018 [179].

- Diminuer de 50% la mortalité par rapport à 1990 Baisse de la mortalité estimée de 59% (1990-2015). (Figure 21)

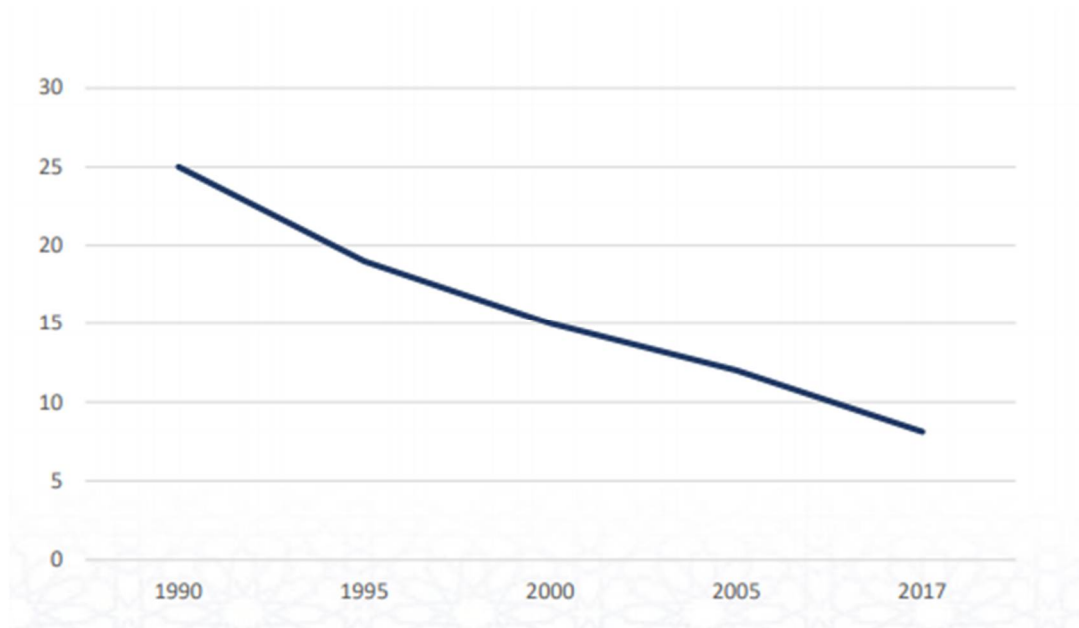


Figure 21: Taux de mortalité estimée de la TB au Maroc, 1990-2017 [179].

1.1.3. Performances du PNLAT

- Augmentation du taux de détection de 65% à plus 85% (Moyenne mondiale =64%) [179].

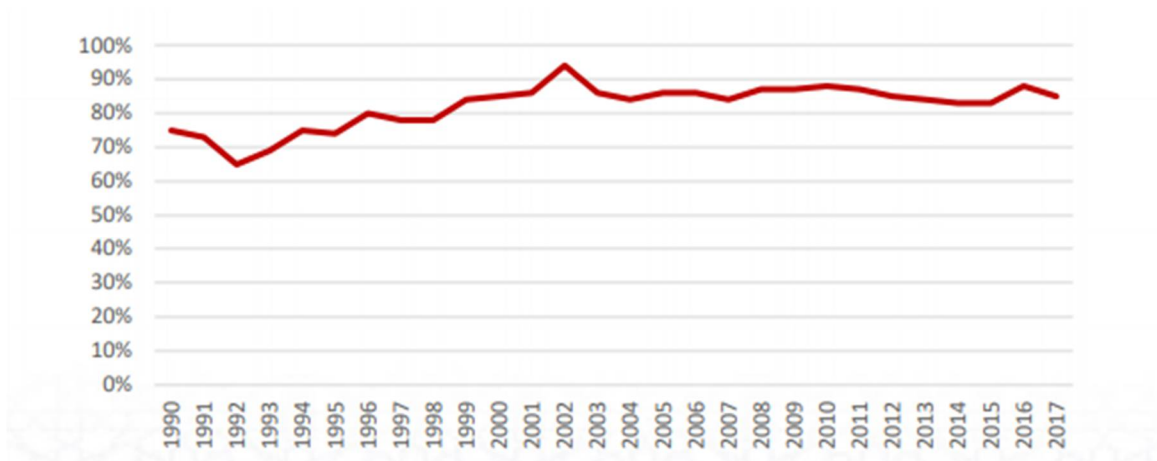


Figure 22: Evolution du taux de détection de TTF, Maroc, 1990 – 2017 [179]

Maintien du taux de succès thérapeutique >86% depuis 2002 (Moyenne mondiale =82%).

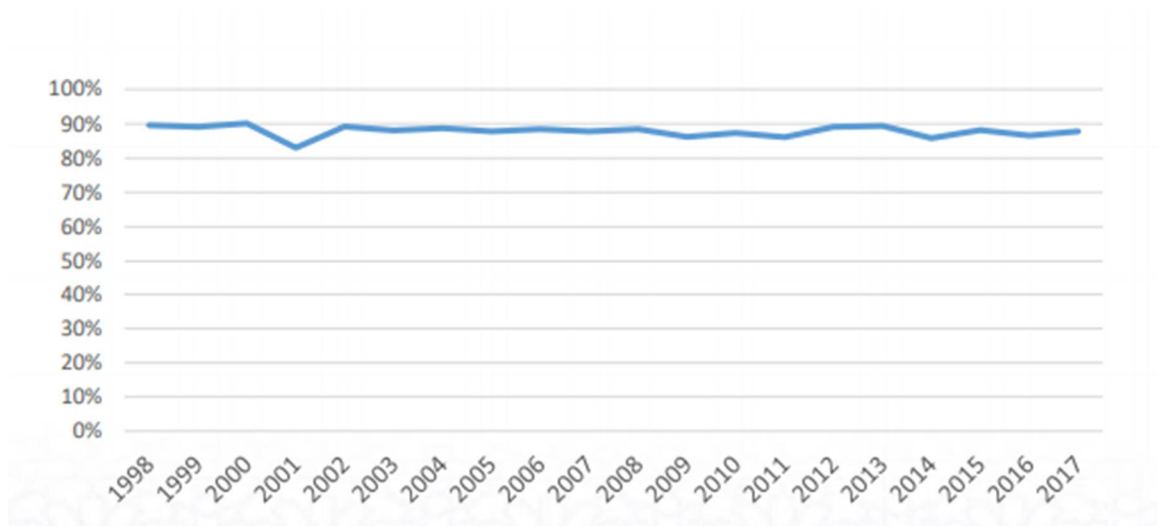


Figure 23: Evolution du taux de succès, Maroc, 1980 – 2017 [179].

2. Approche intégrée mettant la LAT au cœur de toutes les politiques

2.1. Approche sanitaire :

- Améliorer les capacités de dépistage et de diagnostic.
- Améliorer les soins de cas.
- Impliquer tous les secteurs de la santé.

2.2. Approche droits humains

- Garantir les droits des patients tuberculeux sans stigmatisation ni discrimination.
- Préparation d'une stratégie nationale des droits humains dans le domaine de la LAT

2.3. Approche multisectorielle

- Intégrer les interventions sur les déterminants socio-économiques de la TB dans stratégies et programmes des départements concernés.

3. Plan stratégique national de prévention et contrôle de tuberculose 2018-2021

- Vision: Mettre fin à la tuberculose au Maroc –Cible 3.3 des ODD
- 4 Objectifs d'ici 2021 :
- Augmenter le nombre de TB détectés à 36 000 et le taux de succès thérapeutique à plus de 90% [179].
- Augmenter la détection des cas de la tuberculose multi – résistante à 75 % et le taux de succès thérapeutique à au moins 80%.
- Tester au VIH. 95 % des malades tuberculeux notifiés et maintenir à 100 % les malades TB/VIH mis sous traitement ARV.
- Améliorer la gouvernance et développer une approche intégrée et multisectorielle pour agir sur les déterminants sociaux

Buts : Réduire le nombre de décès liés à la tuberculose de 40 % en 2021, par rapport à 2015.



Conclusion



La tuberculose est l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde.

En 2018, 10 millions de personnes ont contracté la tuberculose et 1,5 million en sont mortes (dont 251 000 porteurs du VIH).

La tuberculose est la première cause de mortalité chez les VIH-positifs.

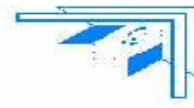
On estime qu'en 2018, 1,1 million d'enfants ont fait une tuberculose et que 251 000 en sont morts (parmi lesquels des enfants ayant une tuberculose associée au VIH).

La tuberculose multi résistante continue à causer une crise de santé publique et reste une menace pour la sécurité sanitaire. L'OMS estime à 484 000 le nombre de nouveaux cas présentant une résistance à la rifampicine – le médicament de première intention le plus efficace, dont 78 % sont des cas de tuberculose multi résistante.

À l'échelle mondiale, l'incidence de la tuberculose diminue d'environ 2 % par an. Le taux de recul annuel doit être de 4 à 5% si l'on veut atteindre les jalons fixés à 2020 dans la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose.

On estime que le diagnostic et le traitement de la tuberculose ont permis de sauver 58 millions de personnes entre 2000 et 2018.

Mettre un terme à l'épidémie de tuberculose d'ici à 2030 fait partie des cibles fixées dans les objectifs de développement durable dans le domaine de la santé



Résumés



Résumé

Titre: Actualités diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose pulmonaire.

Auteur: CHARIF Ahmed El Mehdi

Rapporteur: Professeur SEKHSOKH Yassine

Mots clés: *Mycobacterium*, Tuberculose, Poumon, Prévention, Vaccin.

La tuberculose est provoquée par une bactérie (*Mycobacterium tuberculosis*) qui touche le plus souvent les poumons.

La maladie se propage d'une personne à l'autre par voie aérienne. Lorsque les personnes atteintes de tuberculose pulmonaire toussent, éternuent ou crachent, elles projettent les germes de la tuberculose dans l'air. Il suffit d'en inhaler seulement quelques-uns pour être infecté.

Près d'un tiers de la population mondiale est actuellement atteinte de tuberculose latente, ce qui signifie que les personnes ont été infectées par la bactérie de la tuberculose mais n'ont pas (encore) développé la maladie et ne peuvent donc pas la transmettre.

Chez les personnes infectées par le bacille tuberculeux, le risque de développer la maladie au cours de l'existence est de 10%. Toutefois, les personnes dont le système immunitaire est affaibli, telles que les personnes vivant avec le VIH, les personnes souffrant de malnutrition ou de diabète, ou encore les fumeurs, courent un risque beaucoup plus élevé de développer la maladie.

Lorsqu'une personne développe une tuberculose active (maladie), les symptômes (toux, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, etc.) peuvent rester modérés pendant de nombreux mois. Cela peut inciter le malade à repousser le moment de consulter, et se traduire par la transmission de la bactérie à d'autres personnes. Les personnes atteintes de tuberculose évolutive peuvent infecter jusqu'à 10 à 15 autres personnes avec lesquelles elles sont en contact étroit en l'espace d'une année.

Le traitement de la tuberculose évolutive sensible aux médicaments consiste en un schéma thérapeutique standard de 6 mois associant 4 antimicrobiens qui sont fournis aux patients sous la supervision d'un agent de santé ou d'un bénévole qualifié qui apportera information et soutien.

Abstract

Title: Diagnostic and therapeutic news for pulmonary tuberculosis.

Author: CHARIF Ahmed El Mehdi.

Director: Professor SEKHSOKH Yassine,

Keywords: Lung - Mycobacterium – Tuberculosis – Prevention- Vaccine.

Tuberculosis is caused by a bacteria (*Mycobacterium tuberculosis*), which most often affects the lungs.

The disease is spread from person to person by air. When people with pulmonary tuberculosis cough, sneeze or spit, they throw the germs of tuberculosis into the air. You only need to inhale a few to get infected.

Almost a third of the world's population currently has latent TB, which means that people have been infected with the TB bacteria but have not (yet) developed the disease and therefore cannot transmit it.

In people infected with the tubercle bacillus, the risk of developing the disease during life is 10%. However, people with weakened immune systems, such as people living with HIV, people with malnutrition or diabetes, or even smokers, are at much higher risk of developing the disease.

When a person develops active tuberculosis (disease), the symptoms (cough, fever, night sweats, weight loss, etc.) can remain moderate for many months. This can encourage the patient to postpone the time to see a doctor, and can lead to the spread of the bacteria to other people. People with active TB can infect up to 10 to 15 other people with whom they are in close contact within a year. Without proper treatment, up to two-thirds of people with TB will die from it.

Treatment for active, drug-sensitive TB is a standard 6-month regimen combining 4 antimicrobials that are provided to patients under the supervision of a health worker or qualified volunteer who will provide information and support. The vast majority of cases of tuberculosis can be cured provided that the drugs are provided and taken correctly.

ملخص

العنوان: الأخبار التشخيصية والعلاجية لمرض السل الرئوي

الكاتب: شريف أحمد المهدي

مدير الأطروحة: الأستاذ ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية: المتفطرة، السل، الوقاية، الرئة، لقاح.

يحدث السل بسبب بكتيريا (المتفطرة السلية)، والتي تصيب معظم الأحيان الرئتين. ينتشر المرض من شخص لآخر عن طريق الجو. عندما يسعل الأشخاص المصابون بالسل الرئوي أو يعطسون أو يبصقون، فإنهم يلقون جراثيم السل في الهواء. تحتاج فقط إلى استنشاق عدد قليل للإصابة. يعاني ما يقرب من ثلث سكان العالم في الوقت الحالي من مرض السل الكامن، مما يعني أن الناس قد أصيبوا بجراثيم السل ولكنهم لم يصابوا بالمرض وبالتالي لم يتمكنوا من نقله. في الأشخاص المصابين بمرض السل، فإن خطر الإصابة بالمرض خلال الحياة هو 10 ٪. ومع ذلك، فإن الأشخاص الذين يعانون من ضعف أجهزة المناعة، مثل المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية، أو الأشخاص الذين يعانون من سوء التغذية أو مرض السكري، أو حتى المدخنين، يكونون أكثر عرضة للإصابة بهذا المرض. عندما يصاب الشخص بالسل النشط (المرض)، يمكن أن تظل الأعراض (السعال والحمى والتعرق الليلي وفقدان الوزن وما إلى ذلك) معتدلة لعدة شهور. هذا يمكن أن يشجع المريض على تأجيل الوقت لرؤية الطبيب، ويمكن أن يؤدي إلى انتشار البكتيريا لأشخاص آخرين. يمكن للأشخاص المصابين بالسل النشط إصابة ما يصل إلى 10 إلى 15 شخصاً آخر على اتصال وثيق بهم خلال عام. بدون علاج مناسب، سيموت ما يصل إلى ثلثي المصابين بالسل. يعتمد علاج السل النشط والمراعي للعقاقير نظاماً مدته 6 أشهر يجمع بين 4 مضادات الميكروبات التي يتم توفيرها للمرضى تحت إشراف عامل صحي أو متطوع مؤهل يقدم المعلومات والدعم. يمكن علاج الغالبية العظمى من حالات السل شريطة أن يتم توفير الأدوية وتناولها بشكل صحيح.



Bibliographie et Webographie



- [1]. **Dutau G.** Archives de pédiatrie 2005 ; 12 : 88-95
- [2]. **Chrétien J.** Op. cit4 :15.
- [3]. **Huard P, Laplane R.** < La Tuberculose >. In : Histoire Illustrée de la pédiatrie. Tome I. Editions Roger Dacosta, Paris 1981 : 179-90.
- [4]. **Gerbeaux J.** Primary tuberculosis in childhood. CC Thomas Edit, Springfield, 1970 ; 1: 339 .
- [5]. <http://www.tbonline.info/posts/2016/3/31/description-tb-germ-mycobacterium-tuberculosis-1/> , consulté le 3/12/2019.
- [6]. **McPhendran F.M, Opie E.L .** “The spread of Tuberculosis in families,” American Journal of Epidemiology,1935; 22 (3) : 565–643,
- [7]. **Shaw J.B, Wynn-Williams N.** “Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status,” American Review of Tuberculosis , 1954; 69 (5) : 724–732.
- [8]. **Maher D.** “The natural history of Mycobacterium tuberculosis infection in adults,” in Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference, **H. S. Schaaf and A. Zumla**, Eds , 2009; pp : 129–132, Elsevier Health Sciences
- [9]. **Ait-Khaled N and Enarson D.** Tuberculosis: A manual for medical Students, World Health Organization, 2003.
- [10]. **Hobby G.L , Holman A.P , Iseman M.D , and Jones J.M.** “Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis,” Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1973 ; 4, (2) : 94–104.
- [11]. **Dharmadhikari A.S and Nardell E .** “Transmission of Mycobacterium tuberculosis,” in Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference, **Schaaf H.S and Zumla A** , Eds, 2009 : 8–17, Elsevier Health Sciences,
- [12]. **Corbett E.L , Watt C.J , Walker N et al .** “The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic,” Archives of Internal Medicine, 2003; 163 (9) : 1009–1021.
- [13]. **Corbett E.L , Marston B , Churchyard G.J , and De Cock K.M .** “Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment,” The Lancet, 2006; 367 (9514) : 926–937.

- [14]. **Bucher H.C, Griffith L.E, Guyatt G.H et al.** “Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials,” *AIDS*, 1999; 13 (4) : 501–507.
- [15]. **Selwyn P.A , Hartel D , Lewis V.A et al.** “A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection,” *The New England Journal of Medicine*, 1989; 320 (9): 545–550.
- [16]. **Miles Braun M, Badi N , Ryder R.W et al.** “A retrospective cohort study of the risk of tuberculosis among women of childbearing age with HIV infection in Zaire,” *American Review of Respiratory Disease*, 1991; 143 (3) : 501- 504.
- [17]. **Shafer R.W, Singh S.P , Larkin C , and Small P.M .** “Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in an immunocompetent patient,” *Tubercle and Lung Disease*, 1995 ; 76 (6) : 575–577.
- [18]. **Collins K.R, Quiñones-Mateu M.E, Toossi Z , and Arts E.J .** “Impact of tuberculosis on HIV-1 replication, diversity, and disease progression,” *AIDS Reviews*, 2002; 4 (3) : 165–176.
- [19]. **Sharma S.K , Mohan A, and Kadiravan T .** “HIV-TB co-infection: Epidemiology, diagnosis & management,” *Indian Journal of Medical Research*, 2005; 121 (4) : 550–567.
- [20]. **Badri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T, and Maartens G.** “Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area,” *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001; 5(3): 225–232.
- [21]. **Whalen C, Horsburgh C.R, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, and Ellner J.** “Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1995 ; 151(1): 129–135, .
- [22]. **Smith R, Cattamanchi A, Steingart K.R, Denkinger C, Dheda K, Winthrop K.L et al.** “Interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection: evidence in immune-mediated inflammatory disorders,” *Current Opinion in Rheumatology*, 2011; 23(4): 377–384.

- [23]. **Winthrop K.L.** “Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor,” *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2006; 2 (11): 602–610.
- [24]. **Cegielski J.P and McMurray D.N.** “The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals,” *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004; 8(3): 286–298.
- [25]. **Chandra R.K and Kumari S.** “Nutrition and immunity: an overview,” *Journal of Nutrition*, 1994; 124(8): 1433–1435.
- [26]. **Comstock G.W and Palmer C.E.** “Long-term results of BCG vaccination in the southern United States,” *American Review of Respiratory Disease*, 1966; 93(2): 171–183.
- [27]. **Brailey M.** “A study of tuberculous infection and mortality in the children of tuberculous households,” *American Journal of Epidemiology*, 1940; 31(1): 1–43.
- [28]. **Davies P.** “The natural history of tuberculosis in children,” *Tubercle*, 1961; 42: 1–40.
- [29]. **Bentley F.J, Grzybowski S, and Benjamin B.** *Tuberculosis in Childhood and Adolescence*, National Association for the Prevention of Tuberculosis, London, UK, 1954.
- [30]. **Marais B.J and Donald P.R.** “The natural history of tuberculosis infection and disease in children,” in *Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference*, **Schaaf H.S and Zumla A**, Eds., Elsevier Health Sciences, 2009.
- [31]. **Alisjahbana B, Van Crevel R, Sahiratmadja E, den HeijerM, Maya A, Istrianana E et al.** “Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia,” *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2006 ;10(6): 696–700.
- [32]. **Kim S.J, Hong Y.P, Lew W.J, Yang S.C, and Lee E.G.** “Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics,” *Tubercle and Lung Disease*, vol. 76, no. 6, pp. 529–533, 1995.
- [33]. World Health Organization, “Equity, Social Determinants and Public Health Programmes,” Geneva: World Health Organization, <http://books.google.co.in/books?id=7JxutqCmctUC>, 2010.

- [34]. **Rathmann W, Giani G, Wild S.H et al.** “Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030,” *Diabetes Care*, 2004 ; 27(10): 2568–2569.
- [35]. **Jeon C.Y and Murray M.B.** “Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies,” *PLoS Med*, 2008 ; 5(7) : article e152.
- [36]. **Stalenhoef J.E, Alisjahbana B, Nelwan E.J et al.** “The role of interferon-gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus,” *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2008 ; 27(2): 97–103.
- [37]. **Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff M.C, Allannic H, and Genetet B.** “Impaired leucocyte functions in diabetic patients,” *Diabetic Medicine*, 1997; 14(1): 29–34.
- [38]. **Dooley K.E and Chaisson R.E.** “Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics,” *The Lancet Infectious Diseases*, 2009; 9(12): 737–746.
- [39]. **Lönnroth K, Jaramillo E, Williams B.G, Dye C, and Raviglione M.** “Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants,” *Social Science and Medicine*, 2009; 68(12): 2240–2246.
- [40]. **Muniyandi M, Ramachandran R, Gopi P.G et al.** “The prevalence of tuberculosis in different economic strata: a community survey from South India,” *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2007; 11(9): 1042–1045.
- [41]. **Grady J.O, Maeurer M, Atun R, Abubakar I, Mwaba P, Bates M et al.** “Tuberculosis in prisons: anatomy of global neglect,” *European Respiratory Journal*, 2011; 38(4): 752–754.
- [42]. **Raina MacIntyre C, Kendig N, Kummer L, Birago S, and Graham N.M.H.** “Impact of tuberculosis control measures and crowding on the incidence of tuberculous infection in Maryland prisons,” *Clinical Infectious Diseases*, 1997; 24(6): 1060–1067.
- [43]. **Houtmeyers E , Gosselink R , Gayan-Ramirez G , and Decramer M.** “Regulation of mucociliary clearance in health and disease,” *European Respiratory Journal*, 1999; 13(5): 1177–1188.

- [44]. **Sopori M.** “Effects of cigarette smoke on the immune system,” *Nature Reviews Immunology*, 2002; 2 (5): 372–377.
- [45]. **Wang H, Yu M, Ochani M et al.** “Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation,” *Nature*, 2003 ; 421(6921): 384–388.
- [46]. **Arcavi L and Benowitz N.L.** “Cigarette smoking and infection,” *Archives of Internal Medicine*, 2004; 164 (20) : 2206–2216.
- [47]. **Lönnroth K , Williams B.G , Stadlin S , Jaramillo E, and Dye C.** “Alcohol use as a risk factor for tuberculosis-a systematic review,” *BMC Public Health*, 2008; 8 article 289.
- [48]. **Szabo G.** “Alcohol's contribution to compromised immunity,” *Alcohol Research and Health*, 1997; 21 (1) : 30–38.
- [49]. **Smith K.R.** “Indoor air pollution in developing countries: recommendations for research,” *Indoor Air*, 2002; 12 (3) 198–207.
- [50]. **Diaz J.V, Koff J , Gotway M.B, Nishimura S , and Balme J.R.** “Case report: a case of wood-smoke-related pulmonary disease,” *Environmental Health Perspectives*, 2006; 114 (5): 759–762.
- [51]. **Boman B.C, Forsberg A.B, and Järholm B.G.** “Adverse health effects from ambient air pollution in relation to residential wood combustion in modern society,” *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 2003; 29 (4) : 251–260.
- [52]. **Ezzati M and Kammen D.M.** “The health impacts of exposure to indoor air pollution from solid fuels in developing countries: knowledge, gaps, and data needs,” *Environmental Health Perspectives*, 2002; 110(11) : 1057–1068.
- [53]. **Wang L.** “Tuberculosis among aboriginal and nonaboriginal persons in British Columbia,” *Canadian Respiratory Journal*, 2000; 7(2): 151–157.
- [54]. **Clark M and Vynnycky E.** “The use of maximum likelihood methods to estimate the risk of tuberculous infection and disease in a Canadian First Nations population,” *International Journal of Epidemiology*, 2004; 33 (3): 477–484.

- [55]. **Golub J , Bur S , Cronin W. A et al.** “Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission,” *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2006; 10 (1): 24–30.
- [56]. Rapport sur la tuberculose dans le monde 2019
https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_fr.pdf?ua=1.
- [57]. https://www.lepoint.fr/monde/l-epidemie-de-tuberculose-plus-grave-qu-on-ne-le-pensait-selon-l-oms-14-10-2016-2075908_24.php# , Consulté le 10/12/2019.
- [58]. **Tuberculose: profils de pays : site bibliographique**
https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=MA&LAN=FR&outtype=html.
- [59]. <https://www.smmg.ma/publications/documents/1-programme-national-de-lutte-contre-la-tuberculose/file.html> , consulté 10/12/2019.
- [60]. https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/mycobact%C3%A9rie/tuberculose-tb#v1010710_fr, Consulté le 11/12/2019.
- [61]. *Revue des Maladies Respiratoires* Vol 20, N° 6-C2 - décembre 2003pp. 741.
- [62]. **Leung AN, Muller NL, Pineda PR, FitzGerald JM.** Primary tuberculosis in childhood: radiographic manifestations. *Radiology* 1992;182:87–91.
- [63]. **Im JG, Song KS, Kang HS, Park JH, Yeon KM, Han MC.** Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT manifestations. *Radiology* 1987;164:115–9.
- [64]. **Lee KS, Song KS, Lim TH, Kim PN, Kim IY, Lee BH.** Adult-onset pulmonary tuberculosis: findings on chest radiographs and CT scans. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:753–8.
- [65]. **Kuhlman JE, Deutsch JH, Fishman EK, Siegelman SS.** CT features of thoracic mycobacterial disease. *Radiographics* 1990;10:413–31
- [66]. **Fockye, C., Beigelman, C., Daou, S., Soussan, M., Brauner, M., Bouvry, D., & Brillet, P.-Y.** (2015). Imagerie de la tuberculose pulmonaire. *Feuillets de Radiologie*, 55(4), 206–230. doi:10.1016/j.frad.2015.06.004

- [67]. **Lee KS, Im JG.** CT in adults with tuberculosis of the chest: characteristic findings and role in management. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:1361–7.
- [68]. **Light RW.** Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology* 2010;15:451–8.
- [69]. **Miller WT, Miller Jr WT.** Tuberculosis in the normal host: radiological findings. *Semin Roentgenol* 1993;28:109–18.
- [70]. **Goo JM, Im JG.** CT of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. *Radiol Clin North Am* 2002;40:73–87 [viii].
- [71]. **McAdamsHP, Erasmus J, WinterJA.** Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995;33:655–78.
- [72]. **Beigelman C, Sellami D, Brauner M.** CT of parenchymal and bronchial tuberculosis. *Eur Radiol* 2000;10:699–709.
- [73]. **Oh JK, Ahn MI, Jung JI, Kim YK, Oh EJ, Park YJ.** MDCT abnormalities of small- and medium-sized bronchus in active tuberculosis: a new angle on an old disease. *Acta Radiol* 2011;52:167–72.
- [74]. **Im JG, Itoh H, Shim YS, Lee JH, Ahn J, Han MC.** Pulmonary tuberculosis: CT findings – early active disease and sequential change with antituberculous therapy. *Radiology* 1993;186: 653–60.
- [75]. **Goo JM, Im JG.** CT of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. *Radiol Clin North Am* , 2002;40:73–87 [viii].
- [76]. **Winer-Muram HT, Rubin SA.** Thoracic complications of tuberculosis. *J Thorac Imaging* 1990;5:46–63.
- [77]. **Webb WR, Muller NL , Naidich DP.** Diseases characterized primarily by nodular or reticulonodular opacities. *High-Resolution CT of the Lung*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
- [78]. **Lee JJ, Chong PY, Lin CB, Hsu AH, Lee CC.** High resolution chest CT in patients with pulmonary tuberculosis: characteristic findings before and after antituberculous therapy. *Eur J Radiol* 2008;67:100–4.
- [79]. **Yeh JJ, Yu JK, Teng WB, Chou CH, Hsieh SP, Lee TL.** Highresolution CT for identify patients with smear-positive, active pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol* 2012;81:195–201.

- [80]. **Marchiori E, Zanetti G, Barreto MM, de Andrade FT, Rodrigues RS.** Atypical distribution of small nodules on high resolution CT studies: patterns and differentials. *Respir Med* 2011;105:1263–7.
- [81]. **Poey C, Verhaegen F, Giron J, Lavayssiere J, Fajadet P, Duparc B.** High resolution chest CT in tuberculosis: evolutive patterns and signs of activity. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:601–7.
- [82]. **Moon WK, Im JG, Yeon KM, Han MC.** Tuberculosis of the central airways: CT findings of active and fibrotic disease. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:649–53.
- [83]. **Kim Y, Lee KS, Yoon JH, Chung MP, Kim H, Kwon OJ.** Tuberculosis of the trachea and main bronchi: CT findings in 17 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1051–6.
- [84]. **Lee KS, Kim YH, Kim WS, Hwang SH, Kim PN, Lee BH.** Endobronchial tuberculosis: CT features. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:424–8.
- [85]. **Choe KO, Jeong HJ, Sohn HY.** Tuberculous bronchial stenosis: CT findings in 28 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155:971–6.
- [86]. **Ben Miled-M'rad K, Kara M, Hantous-Zannad S, Zidi A, Mestiri I.** Tuberculosis of the lung bases. *Rev Mal Respir* 2002;19(2Pt1): 161–5.
- [87]. **Van Dyck P, Vanhoenacker FM, Van den Brande P, De Schepper AM.** Imaging of pulmonary tuberculosis. *Eur Radiol* 2003;13: 1771–85.
- [88]. **Kim HY, Song KS, Goo JM, Lee JS, Lee KS, Lim TH.** Thoracic sequelae and complications of tuberculosis. *Radiographics* 2001;21:839–58 [discussion 59–60].
- [89]. **Roy M, Ellis S.** Radiological diagnosis and follow-up of pulmonary tuberculosis. *Postgrad Med J* 2010;86:663–74.
- [90]. **Freixinet JL, Caminero JA, Marchena J, Rodriguez PM, Casimiro JA, Hussein M.** Spontaneous pneumothorax and tuberculosis: long-term follow-up. *Eur Respir J* 2011;38:126–31.
- [91]. **Shen KR, Allen MS, Cassivi SD, Nichols 3rd FC, Wigle DA, Harmsen WS.** Surgical management of acquired nonmalignant tracheoesophageal and bronchoesophageal fistulae. *Ann Thorac Surg* 2010;90:914–8 [discussion 9].

- [92]. **Long R, Maycher B, Dhar A, Manfreda J, Hershfield E, Anthonisen N.** Pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy: serial changes in lung structure and function. *Chest* 1998;113:933–43.
- [93]. **Jabri, H., Lakhdar, N., El Khattabi, W., & Afif, H .** Les moyens diagnostiques de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique*, 72(5), 320–325. doi:10.1016/j.pneumo.2016.06.003
- [94]. **Minion J, Madhukar P, Ramsay A, Menzies D, Greenaway C.** Comparison of LED and conventional fluorescent microscopy for detection of acid fast bacilli in a low incidence setting. *PLoS One*, 2011;6:622495.
- [95]. **Piersimoni C, Olivieri A, Benacchio L, Scarparo C.** Current perspectives on drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex: the automated non-radiometric systems. *J Clin Microbiol*, 2006;44:20-8.
- [96]. **Gravet A, Souillard N, Habermacher J, Moser A, Lohmann C, Schmitt F, et al.** Culture and susceptibility testing of mycobacterial with Versa TREK. *Pathol Biol* 2011;59:32-8.
- [97]. **Moore DA, Evans CA, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A, et al.** Microscopic observation drug susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med* 2006; 355:1539-50.
- [98]. **Arias M, Mello FC, Pavon A, Marsico AG, Alvarado-Galvec C, Rosales S, et al.** Clinical evaluation of microscopic observation drug susceptibility assay for detection of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;44:674-80.
- [99]. **Musa HB, Ambroggi M, Soutto A, Ängeby K.** Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* by a nitrate reductase assay applied directly on microscopy-positive sputum samples. *J Clin Microbiol* 2005;43:3159-61.
- [100]. **Montoro E, Lemus D, Echemendia M, Martin A, Portales F, Palomino JC.** Comparative evaluation of nitrate reduction assay, the MTT test and the resazurin microtitre assay for drug susceptibility testing of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 2005;55: 500-5.

- [101]. **Boehme C, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al.** Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampicin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005-15.
- [102]. **Grosset J.** Place des examens microbiologiques et anatomopathologiques dans la décision diagnostique et thérapeutique. *Med Mal Infect* 1995;25:327-33.
- [103]. **Boehme C, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al.** Feasibility, diagnostic accuracy and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicenter implementation study. *Lancet* 2011;377:1495-505
- [104]. **Hillemann D, Rusch-Gerdes S, Boehme C, Richter E.** Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol* 2011;49:1202-4.
- [105]. **Slim-Saidi L, Mehiri-Zeghal E, Ghariani A, Tritar F.** Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin* 2015;71:110-21.
- [106]. **Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al.** Interferon release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37:88-99.
- [107]. **WHO strategic and technical advisory group for tuberculosis (STAG-TB).** Report of the tenth meeting. Geneva: WHO; 2010. p. 9.
- [108]. **Sathar MA, Simjee AE, Coovadia YM, Soni PN, Moola SA, Insam B, et al.** Ascitic fluid gamma interferon concentrations and adenosine desaminase activity in tuberculous peritonitis. *Gut* 1995;36:419-21.
- [109]. **Centers for Disease Control Prevention.** Updated guidelines for using Interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection — United States, 2010. *Morb Mortal Weekly Report* 2010;59 [RR-5].
- [110]. **Leung AN, Muller NL, Pineda PR :** Primary tuberculosis in childhood : Radiographic manifestations. *Radiology*, 1992 : 87-91.
- [111]. **Akira M, Sakatani, Ishikawa H :** Transient radiographic progression during initial treatment of pulmonary tuberculosis : CT findings. *J Comput Assist Tomogr*, 2000 ; 24 : 426-31.

- [112]. **Chio YW, Jeon SC, Seo HS** : Tuberculous pleural effusion : new pulmonary lesions during treatment. *Radiology*, 2002 ; 224 : 493-502.
- [113]. **Lee KS, Im JG** : CT in adults with tuberculosis of the chest : characteristic findings and role in management. *Am J Roentgenol*, 1995 ; 164 : 1361-7.
- [114]. **Im JG, Itoh H, Shim Y-S, Lee JH, Ahn J, Han MC, Noma S** : Pulmonary tuberculosis : CT findings-early active disease and sequential change with anti-tuberculous therapy. *Radiology* 1993 ; 186 : 653-60.
- [115]. **McAdams HP, Erasmus J, Winter JA** : Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995 ; 33 : 655-78.
- [116]. **Hatipoglu N, Osma E, Manisali M** : High resolution computed tomographic findings in pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1996 ; 51 : 397-402.
- [117]. **Long R, Maycher B, Dhar A, Manfreda J, Hershfield E, Anthonisen N** : Pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy. Serial changes in lung structure and function. *Chest* 1998 ; 113 : 933-43.
- [118]. **Goo JM, Im JG** : CT of tuberculosis and non tuberculous mycobacterial infections. *Radiol Clin North Amer* 2002 ; 40 : 73-87.
- [119]. **Im JG, Webb R, Han MC, Park JH** : Apical opacity associated with pulmonary tuberculosis : High resolution CT findings. *Radiology* 1991 ; 178 : 727-31.
- [120]. **Guide de prise en charge de la tuberculose en Tunisie**. PNLT; 2011.
- [121]. **Bartacek A, Schütt D, Panosch B, Borek M, Rimstar® 4-FDC Study Group**. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:760-6.
- [122]. **Tritar F, Daghfous H, Ben Saad S, Slim-Saidi L**. Prise en charge de la tuberculose multirésistante. *Rev Pneumol Clin* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2014.05.001>.
- [123]. **Diagnostic et traitement de la tuberculose. Manuel pratique Recommandations destinées au corps médical**. Editeur responsable : JP Van Vooren — FARES asbl.
- [124]. **Antituberculosis drug resistance in the world. Fourth global report**. Genova: World Health Organization; 2008.

- [125]. **The global plan to stop TB, 2006-2015. Geneva: World Health Organization; 2006 [WHO/HTM/STB/2006.35].**
- [126]. **Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Madhukar P, Burman W, et al.** Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PloS Med* 2009;6 .
- [127]. **Guide de prise en charge de la tuberculose en Tunisie. PNLT; 2011.**
- [128]. **Recommandations de la Société de pneumologie de langue française sur la prise en charge de la tuberculose en France. Conférence d'experts. Société de pneumologie de langue française.** *Rev Mal Respir* 2004;21:S3—104.
- [129]. **Chang KC, Leung CC, Yew WW, Ho SC, Tam CM.** A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1124-30.
- [130]. **Mwanduba HC, Squire SB.** Fully intermittent dosing with drugs for treating tuberculosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
- [131]. **Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA.** Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364:1244-51.
- [132]. **WHO.** Treatment of tuberculosis, guidelines. 4th ed. WHO; 2010.
- [133]. **Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al.** American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
- [134]. **Henderson RP, Davis HL, Self TH.** Spiking fever induced by isoniazid. *Drug Intell Clin Pharm* 1983;17:741-2.
- [135]. **Mitchell I, Wendon J, Fitt S, Williams R.** Antituberculosis therapy and acute liver failure. *Lancet* 1995;345:555-6
- [136]. **Ormerod LP, Horsfield N.** Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis* 1996;77:37-42.
- [137]. **Ligue pulmonaire suisse.** Manuel de la tuberculose; 2012. p. 51.

- [138]. **Ellard GA, Humphries MJ, Allen BW.** Cerebrospinal fluid drug concentrations and the treatment of tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:650-5.
- [139]. **National Collaborating Centre for chronic conditions. Tuberculosis:** clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence); 2006.
- [140]. **American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America.** Treatment of tuberculosis. Morbidity and mortality. Weekly report: recommendations and reports; 2003. p. 1-77.
- [141]. **Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al.** Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351:1741-51.
- [142]. **British Thoracic Research Committee. Six months versus nine months chemotherapie for tuberculosis of lymph nodes:** preliminary results. *Respir Med* 1992;86:15-9.
- [143]. **Campbell IA, Ormerod LP, Friend JA, Jenkins PA, Prescott RJ.** Six months versus nine months chemotherapie for tuberculosis of lymph nodes: final results. *Respir Med* 1993;87:621-3.
- [144]. **Van Loenhout-Rooyackers JH, Laheij RJ, Richter C, Verbeek AL.** Shortening the duration of treatment for cervical tuberculous lymphadenitis. *Eur Respir J* 2000;15:192-5.
- [145]. **Hawkey CR1, Yap T, Pereira J, Moore DA, Davidson RN, Pasvol G, et al.** Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40:1368-71.
- [146]. **Cheng VC, Ho PL, Lee RA, Chan KS, Chan KK, Woo PC, et al.** Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:803-9.
- [147]. **Janssens JP, Haller RD.** Spinal tuberculosis in a developed country: a review of 26 cases with special emphasis on abscesses and neurologic complications. *Clin Orthop Relat Res* 1990;257:67-75.

- [148]. **Mazza-Stalder J, Nicod L, Janssens JP.** La tuberculose extrapulmonaire. *Rev Mal Respir* 2012;29:566—78.
- [149]. **Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al.** An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935-52.
- [150]. **Ellard GA.** Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron* 1993; 64:169-81.
- [151]. **Harries A, Maher D, Graham S.** TB/HIV: a clinical manual. 2nd ed; 2004 [Geneva: WHO/HTM/TB/2004.329].
- [152]. **Burman WJ, Jones BE.** Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:7-12.
- [153]. **Khan FA, Minion J, Pai M, Royce S, Burman W, Harries AD, et al.** Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010;50:1288-99.
- [154]. **Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al.** Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362:697-706.
- [155]. **Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Johnson MA, et al.** Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004;59:704-7
- [156]. **Lawn SD, Bekker LG, Miller RF.** Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIVinfected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;5:361-73.
- [157]. **American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention.** Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
- [158]. **Landry J, Menzies D.** Preventive chemotherapy Where has it got us? Where to go next? *Int J Tuber Lung Dis* 2008;12: 1352-64.
- [159]. **Ferebee SH.** Long term effects of Isoniazid prophylaxis. *Bull Int Union Tuberc* 1968;41:161-6.

- [160]. **Comstock GW, Baum C, Snider Jr DE.** Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the bethel Isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:827-30.
- [161]. **Salinas C, Pascual Erquicia S, Diez R, Aguirre U, Egurrola M, Altube L, et al.** Three-month course of rifampicin and isoniazid for the treatment of latent tuberculous infection. *Med Clin* 2010;135:293-9.
- [162]. **Woldehanna S, Volmink J.** Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3.
- [163]. **Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, Day JH, Corbett EL, Chaisson RE, et al.** Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA* 2005;293:2719-25.
- [164]. **Fraisse P, Groupe tuberculose de la SPLF.** Traitement des infections tuberculeuses latentes. *Rev Mal Respir* 2012;29:594.
- [165]. **Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, et al.** Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum* 2008;59:800-6.
- [166]. **Fraisse P.** La tuberculose, le patient, le médecin et la société. *Rev Mal Respir* 2013;30:444-5.
- [167]. **Groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique de France.** Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (2002—2003). *Rev Mal Respir* 2003;20:S1-106.
- [168]. **Daniel TM.** The history of tuberculosis. *Respir Med* 2006;100:1862—70.
- [169]. **Billya C, Lévy-Bruhl D.** Vaccin BCG et place de l'intradermoréaction en 2006. *Rev Med Interne* 2007;28: 151-60.
- [170]. **Milstien JB, Gibson JJ.** Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull World Health Organ* 1990;68:93-108.

- [171]. WHO. Issues related to the use of BCG in vaccination programmes. Geneva: WHO Press; 1999 [Cited 2014 May 4], available from: http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/bcg_vaccines.pdf
- [172]. **Gernez-Rieux C, Gervois M.** Protection conférée par le BCG pendant les vingt années suivant la vaccination. Bull World Health Organ 1973;48:139-54
- [173]. **Trébucq A.** La lutte contre la tuberculose dans le monde : résultats et défis. Med Trop 2004;64:587-94.
- [174]. **Alimuddin Z, Raviglione M, Hafner et Von Reyn C.** Current concept: tuberculosis. N Engl J Med 2013;21:745-55.
- [175]. **WHO. Global tuberculosis report 2013.** Geneva: WHO Press; 2013 [Cited 2014 May 4], available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- [176]. **Zignol M, van Gemert W, Falzon D, et al.** Surveillance of antituberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. Bull World Health Organ 2012;90:111-9.
- [177]. **Styblo K, Meijer J, Sutherland I.** Tuberculosis surveillance research unit report no. 1: the transmission of tubercle bacilli; its trend in a human population. Bull Int Union Tuberc 1969;42:100-4.
- [178]. <https://www.who.int/tb/strategy/end-tb/fr/> Consulté le 02/02/2020
- [179]. Colloque sur la tuberculose Collectif National des Médecins Généralistes du Maroc RABAT, 27 MARS 2019 <http://www.mgmaroc.ma/wp-content/uploads/2019/04/LAT-progr%C3%A9s-d%C3%A9fis-et-perspectives-27-mars-2018.pdf> .consulté le 26/01/2020.

Serment d' Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 89

سنة : 2020

الأخبار التشخيصية والعلاجية لمرض السل الرئوي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيد أحمد المهدي شريف

المولد في 31 ماي 1993 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : المتفطرة؛ السل؛ الوقاية؛ الرئة؛ لقاح

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية