

**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE: 2010

THESE N°: 79

**TUBERCULOSE ET EVOLUTION DE LA RESistance
A L'Egard des antituberculeux**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Hicham FETTAH

Né le 25 Mars 1983 à ZAGORA

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

**Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie**

MOTS CLES: Tuberculose – BK – Epidémiologie – Traitement – Résistance.

JURY

Mr. M. T. EL FASSY FIHRY

Professeur de Pneumologie

PRESIDENT

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mr. A. MASRAR

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur Agrégé de Microbiologie

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِكَ مَا عَلَّمْنَا

أَنْتَ أَعْلَمُ الْغُيُوبِ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche scientifique et de la Coopération	Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHALLAT
Conservateur de la Bibliothèque Centrale :	Professeur Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said* Anatomie Pathologique

16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
18. Pr. HAMMANI Ahmed*
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
20. Pr. SBIHI Ahmed
21. Pr. TAOBANE Hamid*

Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali*
23. Pr. BENOMAR M'hammed
24. Pr. BENSOUDA Mohamed
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
27. Pr. JIDAL Bouchaib*
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
30. Pr. BALAFREJ Amina
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
38. Pr. NAJI M'Barek *
39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima
41. Pr. BENSaid Younes
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
43. Pr. IHRAI Hssain *
44. Pr. IRAQI Ghali
45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali
47. Pr. AMMAR Fanid
48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép. TAOBANE Houria
49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
50. Pr. EL HAITEM Naïma
51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
54. Pr. LACHKAR Hassan
55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

58. Pr. DAFIRI Rachida
 59. Pr. FAIK Mohamed
 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
 Hygiène
 61. Pr. HERMAS Mohamed
 62. Pr. TOULOUNE Farida*

Radiologie
 Urologie
 Médecine Préventive, Santé Publique et
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
 64. Pr. ACHOUR Ahmed*
 65. Pr. ADNAOUI Mohamed
 66. Pr. AOUNI Mohamed
 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
 68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
 70. Pr. CHAD Bouziane
 71. Pr. CHKOFF Rachid
 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
 73. Pr. HACHIM Mohammed*
 74. Pr. HACHIMI Mohamed
 75. Pr. KHARBACH Aïcha
 76. Pr. MANSOURI Fatima
 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
 78. Pr. SEDRATI Omar*
 79. Pr. TAZI Saoud Anas
 80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
 Chirurgicale
 Médecine Interne
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Radiologie
 Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Pathologie Chirurgicale
 Pédiatrique
 Médecine-Interne
 Urologie
 Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation
 Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
 82. Pr. ATMANI Mohamed*
 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
 88. Pr. BENSOUDA Yahia
 89. Pr. BERRAHO Amina
 90. Pr. BEZZAD Rachid
 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
 92. Pr. CHANA El Houssaine*
 93. Pr. CHERRAH Yahia
 94. Pr. CHOKAIRI Omar
 95. Pr. FAJRI Ahmed*
 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 97. Pr. KHATTAB Mohamed
 98. Pr. NEJMI Maati
 99. Pr. OUAALINE Mohammed*
 Hygiène
 100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
 103. Pr. BENOUDA Amina

Chirurgie Générale
 Microbiologie

104. Pr. BENSOUDA Adil
 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
 107. Pr. CHAKIR Nouredine
 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
 109. Pr. DAOUDI Rajae
 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 113. Pr. FELLAT Rokaya
 114. Pr. GHAFIR Driss*
 115. Pr. JIDDANE Mohamed
 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 117. Pr. TAGHY Ahmed
 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
 120. Pr. AL BAROUDI Saad
 121. Pr. ARJI Moha*
 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
 124. Pr. BENJELLOUN Samir
 125. Pr. BENRAIS Nozha
 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
 127. Pr. CAOUI Malika
 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
 130. Pr. EL AOUDAD Rajae
 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
 136. Pr. ESSAKALI Malika
 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
 138. Pr. HADRI Larbi*
 139. Pr. HDA Ali*
 140. Pr. HASSAM Badredine
 141. Pr. IFRINE Lahssan
 142. Pr. JELTHI Ahmed
 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
 146. Pr. OULBACHA Said
 147. Pr. RHRAB Brahim
 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
 149. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Pédiatrie
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métabolique
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
 151. Pr. ABDELHAK M'barek
 152. Pr. BELAIDI Halima
 153. Pr. BARHMI Rida Slimane

Urologie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique

154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Iham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amograne*
170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
Hygiène
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
195. Pr. GAMRA Lamiae
196. Pr. GAOUZI Ahmed
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima

Pédiatrie
Gynécologie -Obstétrique
Traumatologie -Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie

203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan

205. Pr. BEN AMAR Abdesselem

206. Pr. BEN SLIMANE Lounis

207. Pr. BIROUK Nazha

208. Pr. BOULAICH Mohamed

209. Pr. CHAOUIR Souad*

210. Pr. DERRAZ Said

211. Pr. ERREIMI Naima

212. Pr. FELLAT Nadia

213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra

214. Pr. HAIMEUR Charki*

215. Pr. KADDOURI Noureddine

216. Pr. KANOUNI NAWAL

217. Pr. KOUTANI Abdellatif

218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

220. Pr. NAZZI M'barek*

221. Pr. OUAHABI Hamid*

222. Pr. SAFI Lahcen*

223. Pr. TAOUFIQ Jallal

224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique

Chirurgie Générale

Urologie

Neurologie

O.R.L.

Radiologie

Neurochirurgie

Pédiatrie

Cardiologie

Radiologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie – Pédiatrique

Physiologie

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Cardiologie

Neurologie

Anesthésie Réanimation

Psychiatrie

Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*

226. Pr. KHATOURI Ali*

227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie

Cardiologie

Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA

229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*

230. Pr. ALOUANE Mohammed*

231. Pr. LACHKAR Azouz

232. Pr. LAHLOU Abdou

233. Pr. MAFTAH Mohamed*

234. Pr. MAHASSINI Najat

235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*

237. Pr. NASSIH Mohamed*

238. Pr. RIMANI Mouna

239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie

Pneumo-phtisiologie

Oto- Rhino- Laryngologie

Urologie

Traumatologie Orthopédie

Neurochirurgie

Anatomie Pathologique

Pédiatrie

Neurochirurgie

Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale

Anatomie Pathologique

Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*

241. Pr. AIT OUMAR Hassan

242. Pr. BENCHERIF My Zahid

243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

245. Pr. CHAOUI Zineb

246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Ophtalmologie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUAD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane
287. Pr. BENNANI Rajae
288. Pr. BENOUACHANE Thami
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
290. Pr. BERRADA Rachid
291. Pr. BEZZA Ahmed*
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
295. Pr. CHAT Latifa
296. Pr. CHELLAOUI Mounia

Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie

297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI EL Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie

349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloiihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUIJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOUE Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid

Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-physiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

398. Pr. ALLALI fadoua
 399. Pr. AMAR Yamama
 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 401. Pr. AZIZ Nouredine*
 402. Pr. BAHIRI Rachid
 403. Pr. BARAKAT Amina
 404. Pr. BENHALIMA Hanane
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed
 406. Pr. BENYASS Aatif
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 408. Pr. BOUKALATA Salwa
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 411. Pr. EL HAMZA OUI Sakina
 412. Pr. HAJJI Leila
 413. Pr. HESSISSEN Leila
 414. Pr. JIDAL Mohamed*
 415. Pr. KARIM Abdelouahed
 416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 418. Pr. LYACOUBI Mohammed
 419. Pr. NIAMANE Radouane*
 420. Pr. RAGALA Abdelhak
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa
 422. Pr. SBIHI Souad
 423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio Vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anatomie Pathologique
 Histo Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 426. Pr. AFIFI Yasser
 427. Pr. AKJOUJ Said*
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 430. Pr. BENCHEIKH Razika
 431. Pr. BIYI Abdelhamid*
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Ibtissam
 439. Pr. FAROUDY Mamoun
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 444. Pr. JROUNDI Laila
 445. Pr. KARMOUNI Tariq
 446. Pr. KILI Amina
 447. Pr. KISRA Hassan
 448. Pr. KISRA Mounir
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie – Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne

- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

DEDICACES

Je dédie cette thèse ...

A
FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu l'accueille en sa sainte miséricorde

A

SA MAJESTE LE ROI

MOHAMMED VI



*Chef Suprême et Chef d'Etat Major Général des
Forces Armées Royales*

*Roi du MAROC et garant de son intégrité
territoriale*

Que Dieu le glorifie et préserve son Royaume

A

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE
HERITIER*

MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A

SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE

MOULAY RACHID



Que Dieu le garde

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE...



A Monsieur le Médecin Général de Brigade

ALI ABROUQ

Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie

Cervico-Faciale

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMMED HACHIM

Professeur de Médecine Interne

Médecin Chef de l'H.M.I.M.V – RABAT

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMED ATMANI

Professeur d'Anesthésie - Réanimation

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Lt. Colonel

AZIZ EL MAHDAOUI

Chef de groupement formation et instruction à

l'E.R.S.S.M

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération

A Monsieur le Lt. Colonel d'Administration

YOUSSEF DADOU

Chef des services administratifs à l'E.R.S.S.M

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A Monsieur le Lt. Colonel

ALI KRAMDA

Chef de groupement élèves sous-officiers à l'E.R.S.S.M

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A Monsieur le Lt. Colonel

ABDELLAH RADI

Officier de sécurité militaire à l'E.R.S.S.M

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A Monsieur le Médecin Commandant

EL HOUSSAINE EL BOUHALI

Commandant le groupement élèves officiers à l'E.R.S.S.M

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A tout le personnel de l'E.R.S.S.M et de l'E.R.M.I.M

A tout le personnel de l'H.M.I.M.V – RABAT

A tous nos Médecins et Pharmaciens militaires

A tous mes promotionnaires

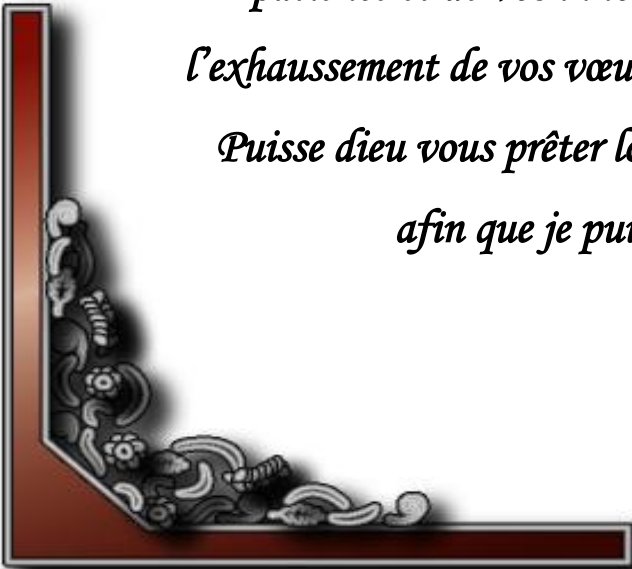
En témoignage de notre profonde considération




A mes parents

*Vous m'avez appris à balbutier mes premières
paroles, à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.
Vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation
et mes études.*

*Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.
Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection
et tout l'amour que je vous porte.*




*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre
patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il
l'exhaussement de vos vœux tant formulés et vos prières.
Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé,
afin que je puisse vous combler.*



*A mes très Chers Frères ET mes très Chères sœurs
Said, Moubarak, Fouzia, Meryam.
A Toute la famille FETTAH*

*En témoignage des profonds liens fraternels qui
nous unissent. Ces quelques lignes ne sauront
exprimer toute l'affection et l'amour que je vous
porte. Puisse dieu vous procurer santé, bonheur, et
prospérité que vous méritiez.*

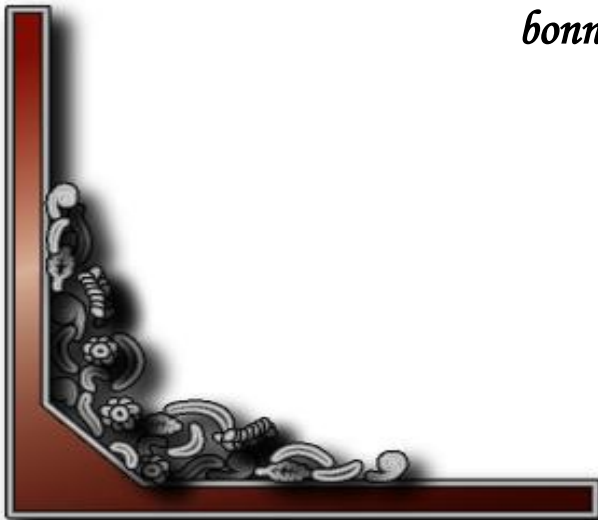




A tous mes Amis

*Badr A, Adnane E W, Lahcen E, Oussama,
Abdessamad E, Abdessamad J, Ali A, Nabil F,...*

*En souvenir des moments agréables passés
ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression
de ma tendre affection et mes sentiments les plus
respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de
bonne santé.*





REMERCIEMENTS



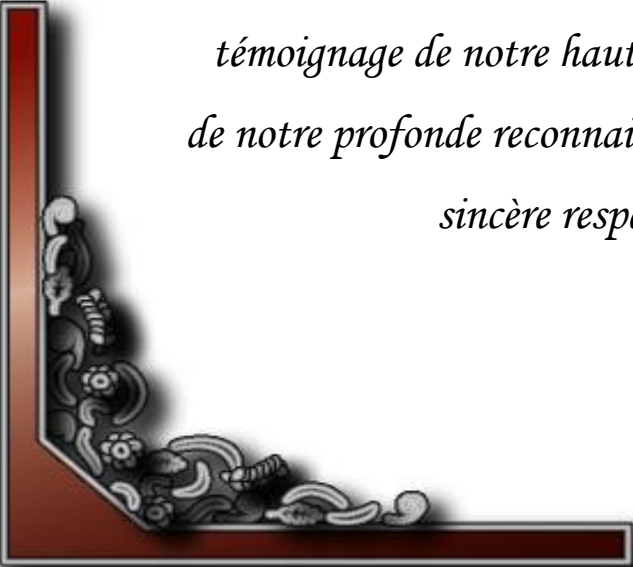


*À NOTRE MAÎTRE PRÉSIDENT
DE THÈSE
Monsieur le Professeur M.T. EL FASSY FIHRY
Professeur de Pneumologie*

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le
témoignage de notre haute considération,
de notre profonde reconnaissance et de notre
sincère respect*






*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR
DE THESE*

*Le Professeur M.ZOUHDI
Professeur de Microbiologie*

*Je vous remercie de m'avoir si bien aidé à mener à
bien ce travail, vous n'avez jamais lésiné ni sur votre
temps ni sur votre savoir tout le long de ce travail.*

*Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer ma
profonde gratitude et mes sincères remerciements.*

*Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre
disponibilité.*





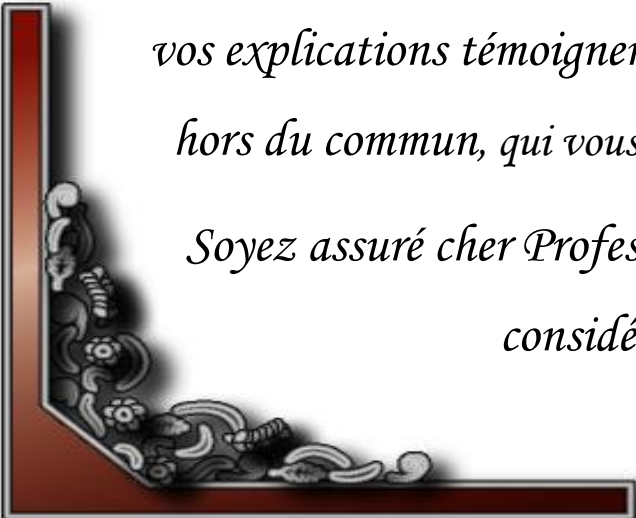
A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Le Professeur A. MASRAR

Professeur Agrégé d'hématologie biologique

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury, malgré votre emploi de temps combien chargé.

La clarté de votre enseignement et la pertinence de vos explications témoignent d'une grandeur d'esprit hors du commun, qui vous vaut l'admiration de tous.



Soyez assuré cher Professeur de notre très haute considération.



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

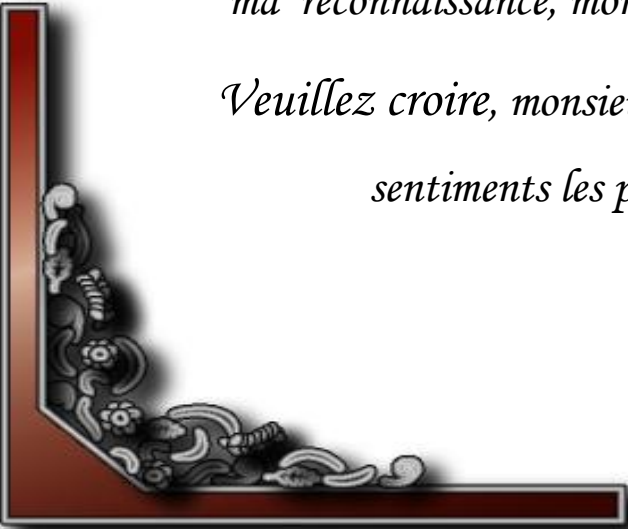
Le Professeur Y. SEKHSOKH

Professeur Agrégé de Microbiologie

*Je vous remercie, monsieur, de m'avoir fait l'honneur
d'accepter de faire partie de mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer toute
ma reconnaissance, mon respect et mon estime.*

*Veillez croire, monsieur, à l'expression de mes
sentiments les plus distingués.*



Sommaire

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : TUBERCULOSE	3
I. DEFINITION	4
II. HISTORIQUE	4
III. EPIDEMIOLOGIE	5
III.1. Ampleur du problème dans le monde	5
III.2. Situation en Europe	8
III.3. Situation en Afrique	10
III.4. Situation au Maroc	12
IV. AGENT ETIOLOGIQUE	14
V. PHYSIOPATHOLOGIE	15
VI. MANIFESTATIONS CLINIQUES	16
VI.1. Tuberculose pulmonaire	16
VI.1.1. Tuberculose pulmonaire primaire ou primo-infection.....	16
VI.1.2. Tuberculose post-primaire ou secondaire.....	17
VI.2. Tuberculose extrapulmonaire	17
VI.3. Tuberculose associée au VIH.....	18
VII. DIAGNOSTIC	19
VII.1. Eléments d'orientation	19
VII.1.1. Examen clinique.....	19
VII.1.2. Examens complémentaires	20
VII.1.2.1. L'intradermo-réaction (test de Mantoux).....	20
VII.1.2.1.1. Tuberculine	20

VII.1.2.1.2. Les mécanismes immuns de la réaction à la tuberculine.....	20
VII.1.2.1.3. Technique du test à la tuberculine	21
VII.1.2.1.4. L'indication du test à la tuberculine.....	21
VII.1.2.1.5. Interprétation du test tuberculinique	21
VII.1.2.2. L'examen radiologique	22
VII.2. DIAGNOSTIC DE CERTITUDE	22
VII.2.1. Diagnostic bactériologique	22
VII.2.1.1. Prélèvement des produits pathologiques	22
VII.2.1.2. Examen microscopique	23
VII.2.1.3. Culture	23
VII.2.1.4. Identification.....	24
VII.2.1.5. Détection direct de <i>M.tuberculosis</i> par amplification génique	25
VII.2.2. Diagnostic sérologique.....	26
VII.2.3. Autres.....	26
VIII. DEFINITIONS DE CAS	27
VIII.1. Cas suspect de tuberculose pulmonaire.....	27
VIII.2. Cas confirmé de tuberculose	27
VIII.3. Cas de tuberculose	27
VIII.3.1. Statut bactériologique et localisation de la maladie	28
VIII.3.2. Histoire du traitement	28
IX. TRAITEMENT	30
IX.1. Généralités	30
IX.2. Objectifs du traitement	30
IX.3. Principes du traitement	31
IX.4. Les médicaments antituberculeux.....	31
IX.4.1. Médicaments de première ligne (groupe 1).....	32
IX.4.1.1. Isoniazide.....	32
IX.4.1.2. Rifampicine.....	34

IX.4.1.3. Pyrazinamide.....	36
IX.4.1.4. Ethambutol.....	37
IX.4.1.5. Associations à dose fixe	38
IX.4.1.6. Posologies recommandées.....	39
IX.4.2.Médicaments de seconde ligne bactéricides.....	40
IX.4.2.1. Aminosides et apparentés.....	41
IX.4.2.2. Fluoroquinolones.....	42
IX.4.2.3. Ethionamide	43
IX.4.3.Médicaments de dernier recours	45
IX.4.3.1. Acide para-aminosalicylique	45
IX.4.3.2. Cyclosérine	46
IX.4.3.3. Linézolide	47
IX.4.3.4. Thiacétazone	48
IX.4.3.5. Antituberculeux mineurs	49
IX.5.Schémas thérapeutiques.....	51
IX.5.1.Schémas thérapeutiques standards.....	51
IX.5.1.1. Catégorie 1 (6 mois).....	51
IX.5.1.2. Catégorie 2 (8 mois).....	51
IX.5.2. Autres Schémas thérapeutiques.....	52
X. PREVENTION	52
X.1. Prévention de la transmission dans les structures de soins	52
X.2. Chimio prophylaxie.....	53
X.3. Vaccination par le BCG.....	54

CHAPITRE II : EVOLUTION DE LA RESISTANCE À L'EGARD DES ANTITUBERCULEUX	57
I. DEFINITIONS	60
I.1. Résistance bactérienne à un antibiotique	60
I.2. Résistance primaire	60
I.3. Résistance secondaire ou acquise	60
I.4. Résistance de haut et bas niveau à l'isoniazide	60
I.5. Multirésistance (MDR = « multi drug resistant »).....	61
I.6. Polyrésistance	61
I.7. Résistance extensive (XDR = « extensive second-line drug resistance ») ou ultrarésistance.....	61
II. EPIDEMIOLOGIE	61
II.1. Situation dans le monde.....	61
II.2. Situation en Europe	64
II.3. Situation en Afrique.....	64
II.4. Situation au Maroc.....	65
III. CAUSES DE LA PHARMACORESISTANCE	66
III.1. Une mauvaise observance du traitement	66
III.2. Les erreurs médicales et prescriptions incorrectes	68
III.3. Les erreurs de la gestion de l'approvisionnement.....	68
III.4. Infection par le VIH	68
IV. MECANISMES DE LA RESISTANCE DES MYCOBACTERIES AUX ANTITUBERCULEUX	69
IV.1. Isoniazide	69
IV.2. Rifampicine.....	70
IV.3. Pyrazinamide.....	71

IV.4. Ethambutol	71
IV.5. Aminoglycosides.....	72
IV.6. Fluoroquinolones	73
IV.7. Ethionamide / thiacétazone	74
IV.8. La cyclosérine	74
IV.9. L'acide para-aminosalicylique	74
V. LES METHODES D'ETUDE DE LA SENSIBILITE AUX	
ANTITUBERCULEUX	75
V.1. Méthodes phénotypiques	75
V.2. Méthodes génotypiques	78
VI. TRAITEMENT	81
VI.1. Principes généraux	81
VI.1.1. Choix du traitement.....	81
VI.1.2. Durée du traitement.....	82
VI.1.3. Critères de guérison	82
VI.2. Protocoles.....	83
VI.2.1. Résistances isolées.....	83
VI.2.1.1. Résistance à l'isoniazide	83
VI.2.1.2. Résistance à la rifampicine	83
VI.2.1.3. Résistance au pyrazinamide	84
VI.2.1.4. Résistance à l'éthambutol	84
VI.2.2. Poly- et multirésistance	84
VI.3. Situations particulières	86
VI.3.1. Virus de l'immunodéficience humaine	86
VI.3.2. Femmes enceintes et allaitantes.....	87
VI.3.3. Enfants	88
VI.3.4. Insuffisance rénale.....	89
VI.3.5. Personnes âgées	90

VI.3.6. Insuffisance hépatique	90
VI.3.7. Diabète	90
VI.3.8. Troubles psychiatriques	91
VI.4. Chirurgie et traitement adjuvant	91
VI.5. Pronostic.....	92
VII. TRAITEMENT DES SUJETS CONTACT	93
VII.1. Enquête autour d'un cas.....	93
VII.2. Chimio prophylaxie	93
VIII. EVALUATION DE L'OBSERVANCE ET EDUCATION DU PATIENT	95
IX. STRATEGIE DE LUTTE CONTRE LES TUBERCULOSES MULTIRESISTANTES DANS LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT	96
CHAPITRE III : PERSPECTIVE D'AVENIR.....	98
I. LES NOUVEAUX ANTITUBERCULEUX	99
I.1. Les nouvelles rifamycines.....	99
I.2. Les dérivés nitroimidazolés	99
I.2.1. PA-824	99
I.2.2. OPC-67683	101
I.3. Les diarylquinolines.....	102
I.4. Les diamines	103
I.5. Pyrrole LL-3858.....	104
I.6. Les recherches en cours	104
II. AUTRES VOIES D'ADMINISTRATIONS : THÉRAPIES INHALÉES	105
III. TRAITEMENTS NON ANTIBIOTIQUES	105
IV. LES NOUVEAUX VACCINS.....	106
CONCLUSION.....	110
RESUMES.....	112

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Taux d'incidence de la tuberculose déclarée par pays, année 2008	8
Figure 2 : Incidence de la tuberculose en Europe (2008).....	9
Figure 3 : Cartographie des pays africains en fonction du taux estimé d'incidence de la tuberculose toutes formes (pour 100.000 habitants / an) en 1990 et 2007.....	11
Figure 4 : Cas déclarés de tuberculose maladie au Maroc 1999-2009.....	12
Figure 5 : Répartition géographique des cas de la tuberculose (Maroc 2008)	13
Figure 6 : Prévalence des tuberculoses multirésistantes parmi les nouveaux cas de 1994-2008 (OMS)	62
Figure 7 : Résistance extensive (XDR) pour la tuberculose en 2008 (OMS)	63
Figure 8 : Etude de la sensibilité aux antituberculeux en milieux liquides par la méthode MGIT® (Bactec)	78
Figure 9 : Principe de la recherche de mutation dans le gène rpoB par hybridation sur bandelette : INNO-LIPA Rif TB®.....	80
Figure 10 : Exemples de résultats de la recherche de mutations dans les gènes rpoB et katG par hybridation sur bandelette Genotype® MTBDR	80
Figure11 : Courbes hypothétiques.....	107

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Tuberculose: estimations de l'incidence, de la prévalence et de la mortalité, 2008.....	7
Tableau II : Classification des antituberculeux de l'OMS.....	32
Tableau III : Médicaments antituberculeux essentiels : Posologie recommandée.....	39
Tableau IV : Antituberculeux de deuxième ligne bactéricide	40
Tableau V : Antituberculeux de dernier recours.....	45
Tableau VI : Principales propriétés et mécanismes de résistance aux antituberculeux.....	59
Tableau VII : Etat de la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine au Maroc en 2004	65
Tableau VIII : Protocoles de traitement en fonction de résistance.....	85
Tableau IX : Doses pédiatriques	88
Tableau X : Doses en cas d'insuffisance rénale.....	89
Tableau XI : Comparaisons des stratégies DOTS et DOTS-Plus	97
Tableau XII : Principaux candidats vaccins contre la tuberculose	107

Liste des abréviations

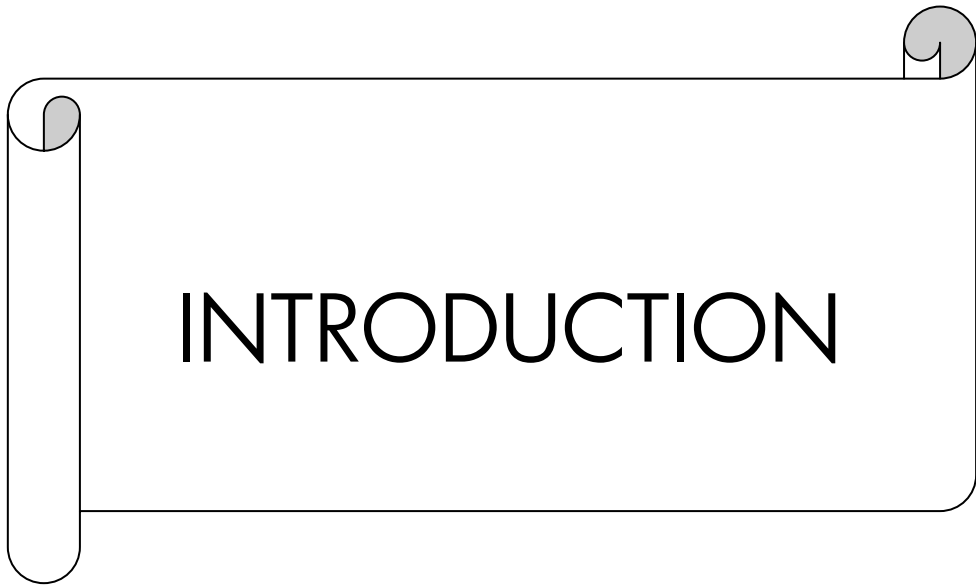
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADF	: Association à dose fixe
ARN	: Acide ribonucléique
ARNr	: Acide ribonucléique ribosomique
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
BK	: Bacille de Koch
BCG	: Bacille de Calmette de Guérin
Cp	: Comprimé
EMB	: Ethambutol
FQ	: Fluoroquinolone
IL	: Interleukine
IDR	: Intradermo-réaction
INF-γ	: Interféron gamma
INH	: Isoniazide
IM	: Intramusculaire
Inj	: Injection
LCR	: Liquide Céphalorachidien
<i>M.tuberculosis</i>	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PZN	: Pyrazinamide
PAS	: Acide para-aminosalicylique
RMP	: Rifampicine
STM	: Streptomycine
SIDA	: Syndrome d'Immuno-Déficiência Acquisée
TB	: Tuberculose

TB-MR : Tuberculose multirésistante

TNF- α : Tumeur Necrosis Alpha

UICTMR : Union International de lutte Contre la Tuberculose
et les Maladies Respiratoires

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine



INTRODUCTION

Depuis le 24 mars 1882, date de découverte du bacille tuberculeux par le Dr Robert Koch. La tuberculose a tué près de 200 millions d'individus dans le monde. Avec l'arrivée d'une antibiothérapie efficace le contrôle de cette pathologie a pu être une réalité dans les pays à économie de marché solide (riche). La vigilance vis-à-vis de cette maladie a été relâchée, même si la phthisie continuait à faire ravage ailleurs.

L'avènement du SIDA a bouleversé l'ordre établi. La tuberculose devenue l'affaire de tous. Le monde entier devait faire face à la recrudescence de la tuberculose qui défiait les frontières. Alors qu'on la croyait maîtrisée dans plusieurs pays, cette maladie infectieuse connue depuis l'antiquité, est revenue en force. La tuberculose a resurgi, et s'impose par les formes résistantes voir multirésistantes. L'émergence de bacilles tuberculeux résistants à un arsenal de médicaments déjà limité, faisant craindre le retour à l'époque où la tuberculose était synonyme de mort.

L'objectif de ce travail est de faire une synthèse de ce qui caractérise cette pathologie, son épidémiologie, évaluer les protocoles de prise en charge, étudier en parallèle le problème de résistance, sur le plan épidémiologique, les causes, la prévention et la prise en charge. On va développer les méthodes de diagnostics disponibles, ainsi que les ouvertures futures données par la biologie moléculaire, enfin on va insister sur les perspectives d'avenir qui consiste en le développement de nouvelles alternatives à l'antibiothérapie actuelle, et la recherche de vaccins d'efficacité meilleure que le BCG.



CHAPITRE I :
LA TUBERCULOSE

I. DEFINITION

Le terme «tuberculose» a été employé pour la première fois en 1839 par J.L. SCHOENLEIN, se référant à l'aspect des lésions anatomiques, comparables du fait de leur aspect arrondi et ferme, à des « tubercules » de pomme de terre [30].

La définition est à l'heure actuelle bactériologique, regroupant l'ensemble des lésions secondaires à une infection par *Mycobacterium tuberculosis*, les autres variétés d'infections à *Mycobacterium (bovis, microti, africanum)* sont trop rares pour être isolées.

II. HISTORIQUE

Les cas les plus anciens de tuberculose ont été retrouvés parmi les momies égyptiennes, au niveau vertébral. Le terme grec ancien de « phtisie », attribué à la tuberculose pulmonaire (atteinte reconnue et décrite par Laennec en 1819) caractérise l'évolution chronique et désespérante, « à petit feu », de la maladie non traitée. La tuberculose prit des proportions épidémiologiques et pratiquement universelles avec le développement de l'urbanisation pendant la révolution industrielle, causant ainsi au moins 20% des décès en Grande-Bretagne en 1950, et 400 décès par an et pour 100 000 habitants dans l'Est des États-Unis au début du XIX^e siècle. Il est probable qu'un quart à un tiers des décès dans les villes européennes était dû à la tuberculose au milieu du XIX^e siècle. Le germe spécifique de la tuberculose fut isolé et cultivé pour la première fois par Robert Koch en 1882, d'où le nom de bacille de Koch. L'amélioration des conditions socioéconomiques en Europe et dans l'est des États-Unis, la connaissance du mode de transmission de l'affection, l'isolement des patients en sanatorium et la vaccination par le BCG dès 1921 réduisirent l'incidence de l'infection durant la première moitié du XX^e siècle, avec une diminution de la mortalité dès le milieu de ce siècle, avant l'introduction des médicaments antituberculeux. En 1944, le taux de mortalité était de 41/100 000 et la morbidité de 95/100 000. Tous les enfants atteints de méningite tuberculeuse mouraient. Les enfants de moins de 3 ans présentant une lésion pulmonaire tuberculeuse avaient 21% de risque de mourir au cours de la première année et 30% au bout de 10 ans.

L'absence de lésion pulmonaire au début de l'affection diminuait considérablement la mortalité [39].

C'est en 1946 qu'un premier cas de méningite tuberculeuse fut guéri par la streptomycine, découverte en 1944 par Waksman. La monothérapie par la streptomycine sélectionnait fréquemment des souches résistantes de bacilles tuberculeux. En 1948, une tuberculose miliaire fut guéri grâce au thiazolsulfone. L'association de ces deux antituberculeux constitua le premier traitement efficace de la méningite tuberculeuse. Suivirent l'isoniazide et la pyrazinamide en 1952, l'éthambutol en 1961, puis la rifampicine en 1965 [39].

Le rôle pathogène pour l'homme des mycobactéries autres que les bacilles tuberculeux fut mis en évidence en 1950, et leur implication comme agents pathogènes opportunistes a pris depuis de l'importance [39].

III. EPIDEMIOLOGIE

III.1. Ampleur du problème dans le monde

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'approximativement un tiers de la population mondiale (~2 milliards d'individus) est infecté par *M. tuberculosis*, l'agent étiologique de la tuberculose [54]. Ces personnes sont porteuses de la maladie et donc susceptibles de développer une forme active de tuberculose à un moment de leur vie. Les organismes de lutte contre la tuberculose utilisent régulièrement l'image très parlante suivante: «chaque seconde, une nouvelle personne est infectée par le bacille tuberculeux ». La prévalence de la tuberculose active dans le monde (c'est-à-dire le nombre de malades) est estimée à 11,1 millions [163]: elle concerne principalement la population active, c'est-à-dire les individus appartenant à la tranche d'âge 15-49 ans. Après le syndrome d'immunodéficience acquise dû au VIH, la tuberculose est la seconde cause de mortalité liée à une maladie infectieuse. De ce fait, selon les estimations, la tuberculose sera encore reprise parmi les 10 premières causes de mortalité en l'an 2020 [133].

En 2008, 1.3 millions de patients sont décédés de tuberculose et 9.4 millions d'individus ont contracté la maladie. Parmi ces nouveaux cas, 44% présentaient un examen microscopique de crachat positif (contagieux) et 10% étaient séro-positifs pour le VIH [163].

La distribution mondiale de la tuberculose concerne fortement les régions économiquement faibles (pays en voie de développement). Les 3 zones géographiques les plus atteintes sont l'Asie du Sud Est (34% des malades), l'Afrique (30%), et le Pacifique Occidental (21%). Ensemble, ces 3 régions totalisent 85% des malades souffrant de tuberculose. L'Amérique (Nord et Sud) et l'Europe représentent, respectivement, 3 et 5% des cas de tuberculose [163]. Les plus hautes prévalences sont enregistrées, dans l'ordre, pour l'Inde, la Chine, l'Indonésie, l'Afrique du Sud et le Nigéria. C'est l'Afrique qui présente l'incidence la plus élevée avec 351 nouveaux cas pour 100.000 habitants en 2008 (Figure 1, Tableau I) [163].

L'épidémiologie et les programmes de contrôle ont vu leur complexité augmenter par l'émergence de bacilles résistants aux drogues antituberculeuses et par la synergie de la co-infection *M. tuberculosis*/VIH [225].

**Tableau I : Tuberculose: estimations de l'incidence, de la prévalence et de la mortalité,
2008**

Région de l'OMS	Incidence ¹			Prévalence ²		Mortalité	
	nombre en milliers	% du total mondial	pour 100 000 habitants	nombre en milliers	pour 100 000 habitants	nombre en milliers	pour 100 000 habitants
Afrique	2 828	30%	351	3 809	473	385	
Amériques	282	3%	31	221	24	29	3
Méditerranée orientale	675	7%	115	929	159	115	20
Europe	425	5%	48	322	36	55	6
Asie du Sud-Est	3 213	34%	183	3 805	216	477	27
Pacifique occidental	1 946	21%	109	2 007	112	261	15
Ensemble du monde	9 369	100%	139	11 093	164	1 322	20
¹ Incidence: nouveaux cas survenant pendant une période déterminée. ² Prévalence: nombre de cas existant dans la population à un moment déterminé.							

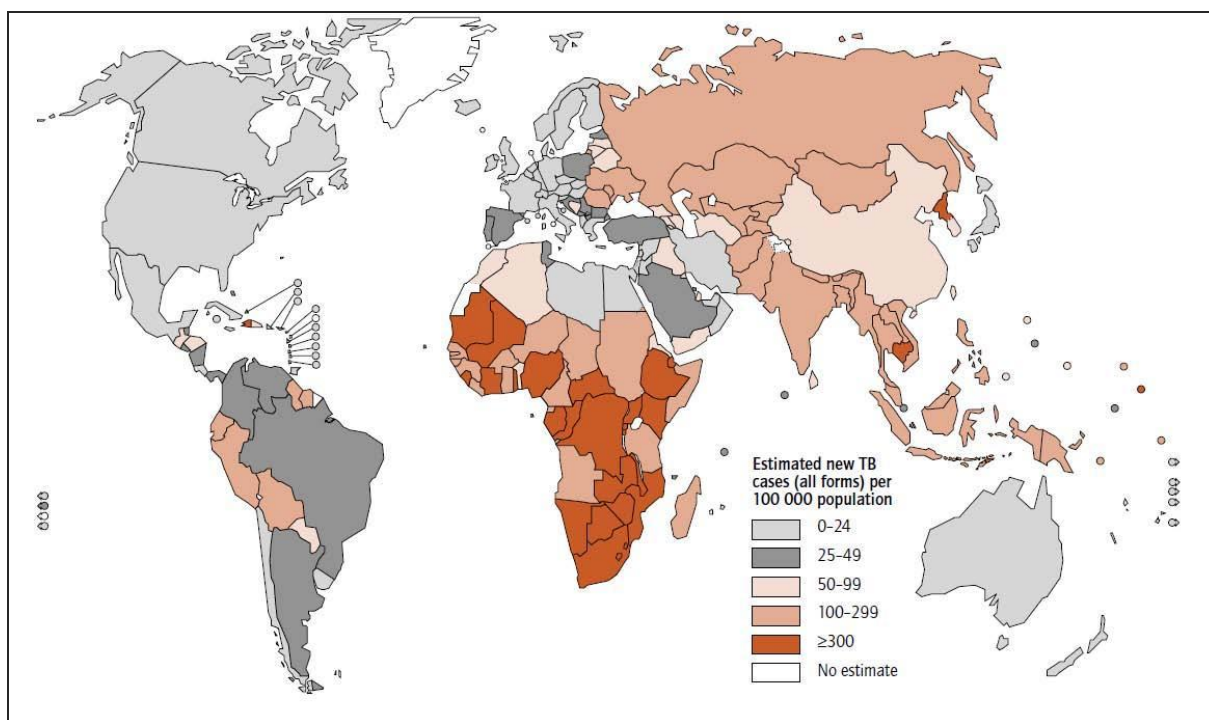


Figure 1 : Taux d'incidence de la tuberculose déclarée par pays, année 2008

III.2. Situation en Europe

Depuis le XIX^e siècle, la mortalité et la morbidité tuberculeuse décroissent en Europe. Dans les années 50, cette baisse s'est accélérée avec la découverte d'antituberculeuses efficaces. Cependant, la tuberculose n'est toujours pas une pathologie du passé. Elle reste un problème de santé publique, trop longtemps négligé [74].

Depuis 1995, le taux de notification a diminué de 15% en Europe de l'ouest, alors qu'il est en forte augmentation dans les pays situés en Europe de l'Est (+ 57%).

En 2008, 425 000 cas de tuberculose ont été signalés dans la Région européenne de l'OMS, soit environ 5% des cas de tuberculose notifiés à l'OMS au niveau mondial. Après une augmentation des taux de notification de la maladie entre 2004 et 2007, la Région européenne de l'OMS a signalé une baisse de 2,6% depuis 2007. Les 18 pays prioritaires, qui

représentent 87,6% de la charge de tuberculose dans la Région, sont les moteurs de ces tendances [162].

En 2008, l'incidence de la tuberculose variait fortement selon 3 zones géographiques : 13 cas pour 100 000 habitants en Europe de l'Ouest, 40 cas pour 100 000 en Europe centrale et 90 cas pour 100 000 en Europe de l'Est (Figure 2) [162].

Dans la Région européenne de l'OMS, les taux de réussite du traitement en ce qui concerne les nouveaux cas de tuberculose dépistés et confirmés en laboratoire en 2007 ont diminué pour atteindre 70,7% (au lieu de 73,1% pour les cas observés en 2006). Dans les 18 pays prioritaires, les taux de réussite pour les nouveaux cas dépistés et confirmés en laboratoire n'étaient que de 69,2% [162].

Au cours de ces cinq dernières années, l'Union européenne n'a enregistré aucune amélioration significative en matière de taux de réussite du traitement antituberculeux. Dans l'Union européenne et dans l'Espace économique européen, seulement 51,8% des cas précédemment traités et 79,5% des cas de tuberculose pulmonaire nouvellement confirmés ont fait l'objet d'une thérapie efficace [162].

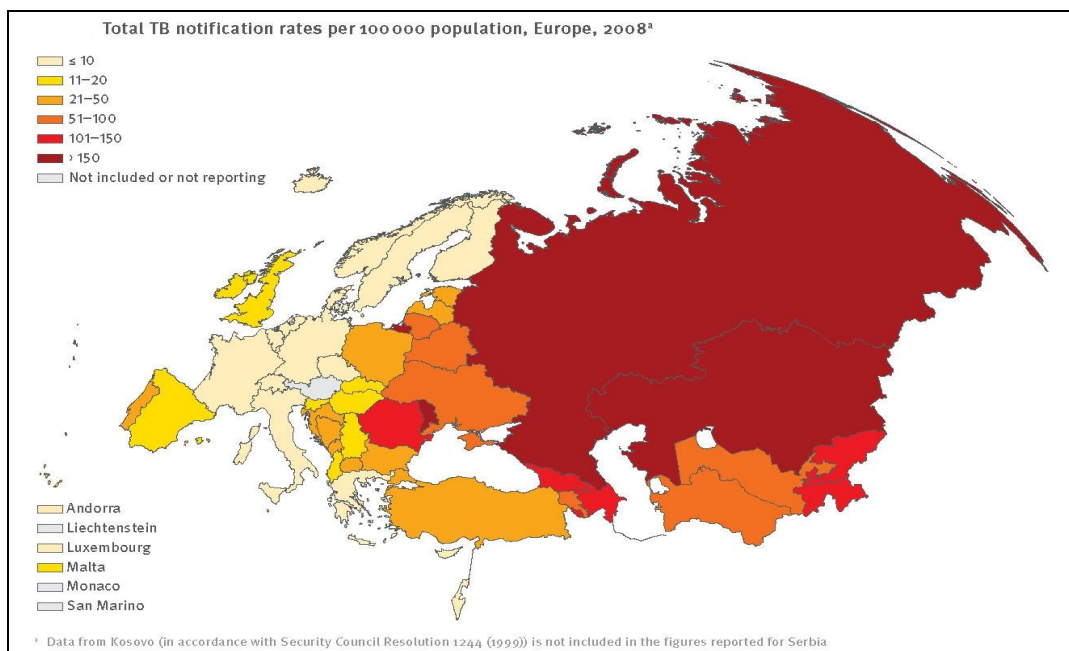


Figure 2 : incidence de la tuberculose en Europe (2008)

III.3. Situation en Afrique

Les taux d'incidence de la tuberculose (toutes formes) en Afrique ont doublé entre 1990 et 2007. Au cours de la même période, les taux de déclaration des nouveaux cas pour 100 000 habitants pour l'ensemble du continent africain ont augmenté de 2 à 132, en relation avec l'amélioration des systèmes de surveillance et l'augmentation de l'incidence liée à l'explosion de l'épidémie de VIH. La couverture de la stratégie de lutte contre la tuberculose recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (dite stratégie DOTS) a augmenté de 43% en 1995 à 94% en 2007. Cependant, un seul des neuf pays africains classés parmi les 22 pays de haute endémie tuberculeuse dans le monde a atteint les objectifs de 70% de taux de détection et 85% de taux de succès du traitement. Il est urgent d'intégrer le test de dépistage du VIH aux démarches diagnostiques de la tuberculose, de généraliser les traitements de la co-infection VIH-tuberculose pour réduire la mortalité et de contrôler la transmission nosocomiale de la tuberculose [71].

La prévalence moyenne du VIH chez les cas incidents de tuberculose en 2007 était estimée par l'OMS à 36% pour l'ensemble du continent africain en 2007, et était supérieure à 60% dans huit pays: Swaziland (80%), Lesotho (76%), Afrique du Sud (73%), Zambie (70%), Zimbabwe (69%), Botswana (68%), Malawi (68%), et Namibie (67%) [71].

Le continent africain héberge 14% de la population mondiale, il a contribué à 24% du nombre total de cas déclarés de tuberculose (toutes formes) en 2007, et 33% du total mondial de nouveaux cas de tuberculose (déclarés et non déclarés), selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'Objectif du Millénaire d'inverser la tendance de l'incidence de la tuberculose a été atteint à l'échelle mondiale en 2004, mais pas encore dans toutes les régions [71].

On observe de nettes différences infrarégionales de l'incidence de la tuberculose en Afrique. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Afrique subsaharienne et en Afrique de l'Est et du Sud, alors que les pays d'Afrique du Nord ont des taux plus bas (Figure 3).

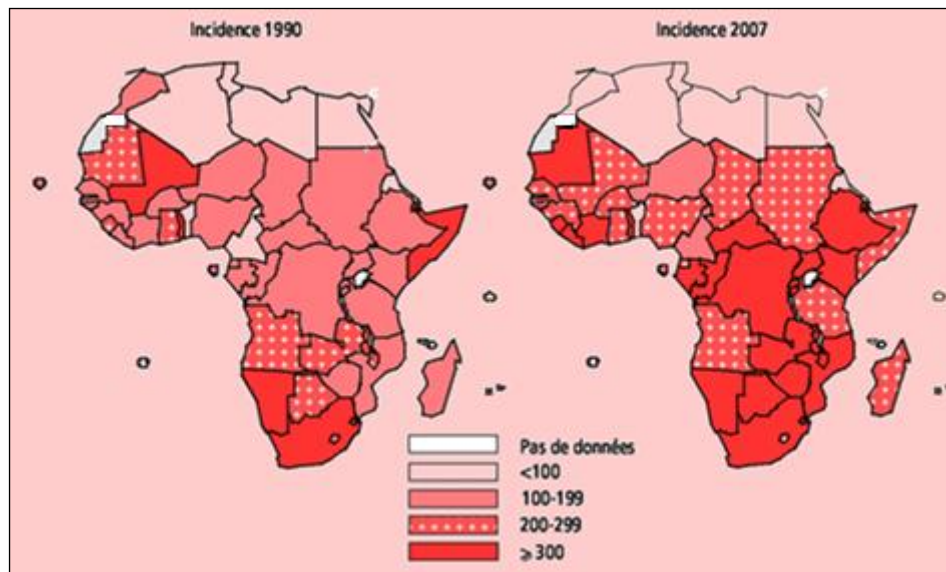


Figure 3: Cartographie des pays africains en fonction du taux estimé d'incidence de la tuberculose toutes formes (pour 100.000 habitants / an) en 1990 et 2007.

L'accroissement du poids de la tuberculose en Afrique est d'origine multifactorielle. En particulier, les difficultés de communication pour l'accès aux soins, la pauvreté, le manque d'infrastructures sanitaires, ainsi que les difficultés d'organisation et de gestion des systèmes de santé, la faiblesse des ressources économiques, sont responsables du manque de performance des programmes de contrôle de la maladie. Cependant, sur l'ensemble du continent africain, la principale raison de l'épidémie de tuberculose au cours de la période 1990-2007 a été l'explosion de l'épidémie de VIH [38], qui a contribué à doubler les taux d'incidence et de mortalité de la tuberculose par rapport à 1990.

L'adoption généralisée de la stratégie mondiale « Halte à la tuberculose » s'est traduite par l'intégration d'activités pour lutter conjointement contre la co-infection VIH-tuberculose et, plus récemment, contre l'émergence des formes ultrarésistantes de tuberculose [145].

III.4. Situation au Maroc

La tuberculose demeure un problème de santé publique au Maroc. En 2009, environ 25 530 nouveaux cas ont été dénombrés, soit l'équivalent d'une incidence annuelle cumulée de 81 cas pour 100 000 habitants. Sept cas sur dix (70%) sont âgés de 15 à 45 ans, près de six sur dix (57%) sont de sexe masculin, généralement résidant dans des zones urbaines très peuplées (Figure 4) [164].

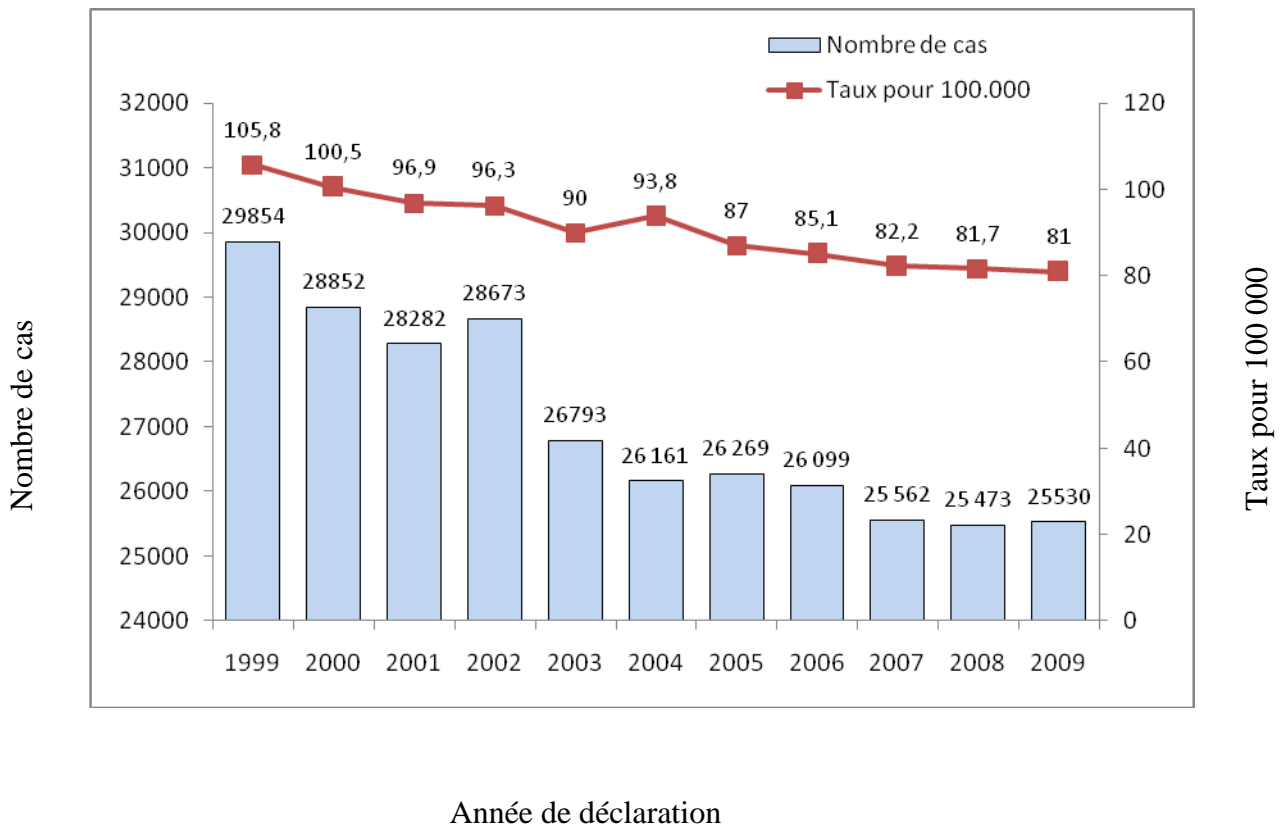


Figure 4: Cas déclarés de tuberculose maladie au Maroc 1999-2009 (Nombre de cas et Taux)

Concernant la tuberculose pulmonaire à frottis positif, qui constitue la forme contagieuse de cette maladie, le nombre de cas dépistés en 2009 s'élève à 11.937, soit une incidence de 37 nouveaux cas pour 100.000 habitants [164].

Par ailleurs, la tuberculose est particulièrement fréquente dans les régions les plus urbanisées et les plus peuplées du pays avec 70% des cas enregistrés dans ces zones. Ainsi, les populations des régions du nord et des plaines à l'ouest de la chaîne montagneuse de l'Atlas sont les plus affectées, notamment les régions du Grand Casablanca (18% des cas notifiés en 2008), de Tanger-Tétouan, et de Rabat-Salé-Zemmour-Zaer (Figure 5) [50].

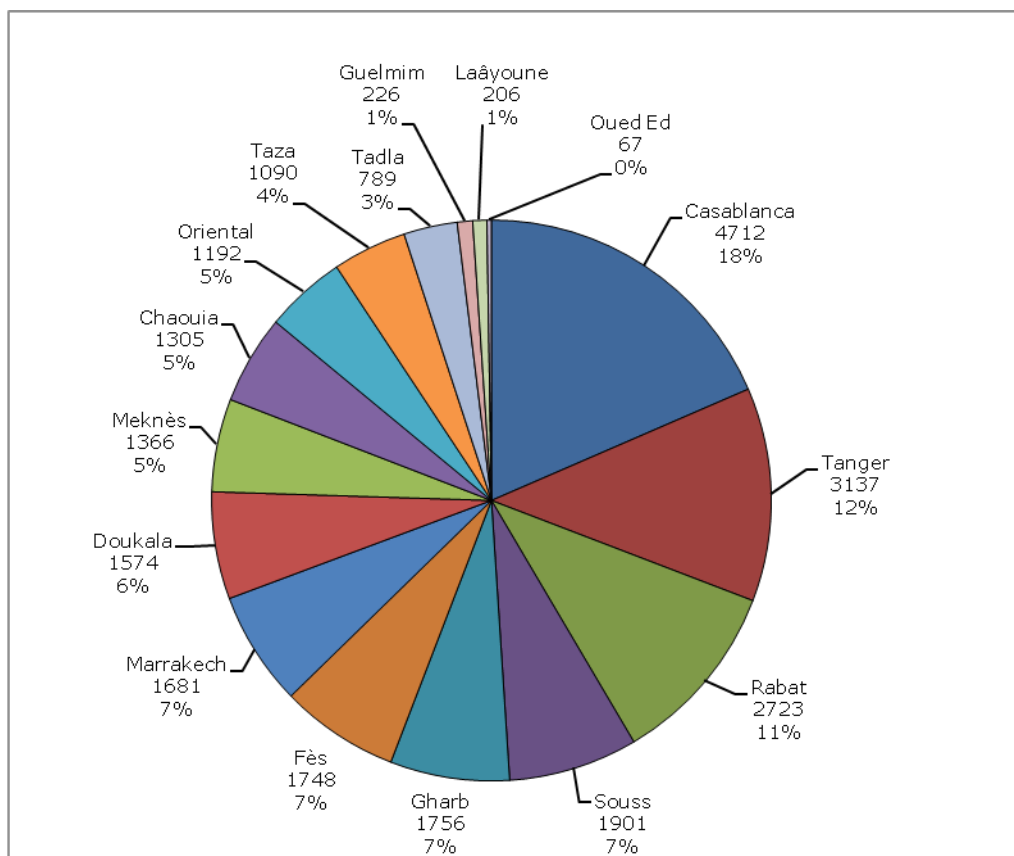


Figure 5: Répartition géographique des cas de la tuberculose (Maroc 2008)

Dans les grandes villes comme Casablanca où l'incidence peut dépasser 180 nouveaux cas pour 100.000 habitants par an, les populations les plus touchées sont celles concentrées dans les quartiers populaires où les facteurs de transmission de la maladie sont très favorables, habitat insalubre, faible niveau de vie et forte densité.

Face à cette situation, le Maroc a mis en place un programme national de lutte contre la tuberculose et un plan stratégique du programme 2006-2015, avec pour objectifs, notamment, de consolider les acquis réalisés dans ce domaine et mettre en œuvre les nouvelles approches définies dans la stratégie Halte à la tuberculose, réseau d'organisation et de pays qui luttent contre cette maladie.

La stratégie du ministère de la santé vise, entre autres, à augmenter le taux de détection de 80% à 85%, à atteindre un taux de succès thérapeutique de 90% entre 2006 et 2010 et à diminuer de moitié la prévalence de la tuberculose et les décès causés par cette maladie d'ici 2050 (un cas pour un million) [164].

Selon le ministère de la santé, une évaluation de ce programme national de lutte contre la tuberculose sur la base de ses indicateurs de performance, montre qu'en 2009, le taux de succès thérapeutique est supérieur à 86%, le taux de détection dépasse 90%, alors que celui de létalité reste inférieur à 2%.

IV. AGENT ÉTIOLOGIQUE

Les bactéries du genre *Mycobacterium* appartiennent à la famille des *Mycobacteriaceae* et à l'ordre des *Actinomycetales*. Beaucoup de ces mycobactéries sont facilement isolées de l'environnement. Si la plupart des animaux sont susceptibles d'être atteints par certaines, les germes varient selon les espèces touchées. La plupart des germes ne sont pas pathogènes pour l'homme. Une trentaine d'espèces pathogènes pour l'homme est bien caractérisée, et de nombreuses autres ne sont pas encore classées, d'où l'ancien terme de « mycobactérie atypique » ou de « mycobactérie anonyme ». Parmi les espèces pathogènes du complexe *tuberculosis*, c'est le *M.tuberculosis* (bacille de Koch) qui provoque la tuberculose, tout comme le font *M.bovis* et *M.africanum*. *M. tuberculosis* n'existe que dans l'espèce humaine, mais peut se transmettre de l'homme aux animaux familiers comme le chien ou le chat. De nombreuses autres espèces de mycobactéries sont pathogènes pour l'homme, [85] citons *M.leprae*, agent de la lèpre, classée à part, et les mycobactéries dites non tuberculeuses, dont la détermination est devenue familière du fait de leur pathogénie opportuniste.

Les caractéristiques morphologiques des mycobactéries sont reprises avec les éléments du diagnostic.

Les lipides de membrane des mycobactéries sont reliés à des arabinogalactanes et des peptidoglycane sous-jacents, ce qui confère aux parois une très faible perméabilité, et de ce fait une absence d'efficacité de la plupart des antibiotiques. D'autres composants sont impliqués dans la virulence des mycobactéries et dans leur résistance aux mécanismes de défense par divers mécanismes de mieux en mieux compris [39].

M.tuberculosis ne libère aucune toxine et la maladie résulte essentiellement de la prolifération des mycobactéries et de leur interaction avec les cellules de l'hôte [39].

V. PHYSIOPATHOLOGIE

La tuberculose est transmise par voie aérienne et interhumaine, par des gouttelettes de sécrétions respiratoires aérosolisées contenant la mycobactérie (*M. tuberculosis*), ces particules pouvant demeurer dans l'air pendant plusieurs minutes à quelques heures [66,166]. L'examen direct positif des expectorations permet d'identifier les patients les plus contagieux mais le risque de transmission alors que l'examen direct est négatif et les cultures positives sont évaluées à 17% [12]. L'inhalation des gouttelettes est responsable de la primo-infection tuberculeuse, contrôlée par le système immunitaire dans 90% des cas chez l'immunocompétent, mais évoluant vers une tuberculose maladie dans 10% des cas, plusieurs mois ou années plus tard [66,166]. Après avoir été ingéré par les macrophages alvéolaires, *M. tuberculosis* prolifère lentement mais continuellement et diffuse par voie lymphatique jusqu'aux ganglions hilaires. L'immunité cellulaire intervient 2 à 8 semaines après l'infection, reflétée par la positivité de l'intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine. Les lymphocytes T activés et les macrophages forment des granulomes qui limitent la multiplication et la diffusion de *M. tuberculosis*. Les macrophages alvéolaires infectés par *M. tuberculosis* sécrètent l'interleukine-12 (IL-12) et l'IL-18 stimulant ainsi les lymphocytes T (surtout les CD4+) qui libèrent à leur tour l'interféron- γ (IFN- γ), dont le rôle est crucial pour le contrôle de l'infection, favorisant en particulier la phagocytose de *M. tuberculosis* par les macrophages et la libération de TNF- α , dont l'importance est fondamentale pour la formation du

granulome. Lorsque la réponse immune de l'hôte ne peut contenir la réplication de *M. tuberculosis* associée à la primo-infection tuberculeuse, la tuberculose maladie survient. Les facteurs de risque principaux de progression vers la tuberculose maladie sont l'âge < 5 ans, l'immunodépression (infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les cancers, les traitements par glucocorticoïdes et/ou immunosuppresseurs et cytotoxiques), le diabète mal équilibré, l'insuffisance rénale, la malnutrition, la carence en vitamine D [66, 166, 180].

VI. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations pathologiques évidentes n'apparaissent que chez moins de 15% des sujets primo-infectés, en général au cours des 2 premières années suivant la primocontamination. La forme pulmonaire constitue 85% des cas, tandis que les formes extrapulmonaires représentent 15% des cas.

VI.1. Tuberculose pulmonaire

Elle est subdivisée en forme primaire (ou primo-infection tuberculeuse) et en forme post primaire ou secondaire.

VI.1.1. Tuberculose pulmonaire primaire ou primo-infection

Elle suit l'infection initiale par le bacille tuberculeux. Elle atteint généralement l'enfant dans les zones endémiques. Elle guérit spontanément dans la majorité des cas, en laissant parfois un petit nodule parenchymateux calcifié avec éventuellement un ganglion hilair calcifié (complexe de Ghon).

En cas d'altération de l'immunité (nourrisson, malnutrition, infection par le VIH, etc.), l'extension locale peut s'aggraver et s'étendre, tant au niveau du parenchyme pulmonaire et de la plèvre que des adénopathies satellites, avec dissémination hématogène, souvent asymptomatique mais parfois très sévère (tuberculose miliaire, méningite tuberculeuse).

Dans les régions de faible prévalence, la tuberculose primaire survient fréquemment chez les adultes. Elle peut évoluer directement vers une maladie qui a les caractéristiques d'une réactivation [39].

VI.1.2. Tuberculose post-primaire ou secondaire

Appelée aussi tuberculose de réactivation ou de type adulte, elle était décrite autrefois sous le terme de phtisie pulmonaire commune. Elle peut également s'étendre localement, avec cavitation lobaire apicopostérieure.

Les manifestations générales sont souvent plus marquées que les symptômes respiratoires : amaigrissement, fébricules, transpiration nocturne de l'extrémité supérieure du corps plusieurs fois par semaine. La présence d'une cavitation est d'autant plus fréquente que la symptomatologie est ancienne. Son extension locale peut se compliquer d'hémoptysies, de pleurésie. Les formes très bacillifères peuvent donner, par voie canalaire ou hématogène, une tuberculose bronchique, une laryngite tuberculeuse, une tuberculose intestinale, des fistules anales. L'évolution chronique peut être très débilitante et très extensive et se compliquer d'insuffisance cardiaque droite ou, rarement, d'amyloïdose. Un cancer bronchique (adénocarcinome) peut compliquer les tuberculoses cicatricielles ou réactiver d'anciennes lésions « dormantes ». Chez le patient VIH positif, une radiographie du thorax normale n'exclut pas le diagnostic de tuberculose pulmonaire.

Le diagnostic différentiel radiologique est celui des nodules pulmonaires (dans les champs supérieurs pour la tuberculose), des infiltrats pulmonaires (moins labiles, moins ouatés et plus nodulaires que dans les pneumonies virales), des foyers ronds (une clarté lamellaire ou une calcification concentrique plaident pour une tuberculose), des clartés à parois épaisses (apicopostérieures avec ensemencements régionaux fréquents), des lobites (résorption très lente dans la tuberculose) [39].

VI.2. Tuberculose extrapulmonaire

Celle-ci résulte, selon les sites concernés, de l'extension de voisinage ou de la dissémination hématogène. Les sites les plus souvent impliqués sont, en dehors du parenchyme pulmonaire et selon une fréquence décroissante, les ganglions lymphatiques, la plèvre, le tractus urogénital, les os et les articulations, les méninges, le péritoine. Tous les autres organes ou systèmes peuvent cependant être affectés. Les formes extrapulmonaires sont plus fréquentes de nos jours qu'il y a quelques années, du fait des cas de co-infection par le VIH favorisant la dissémination hématogène du bacille tuberculeux.

La lymphadénite tuberculeuse constitue l'une des présentations extrapulmonaires les plus fréquentes [39].

VI.3. Tuberculose associée au VIH

La tuberculose est une infection opportuniste importante parmi les patients infectés par le VIH, Une personne atteinte d'une infection tuberculeuse documentée par un test cutané positif à la tuberculine, et qui contracte une infection à VIH, présente un risque annuel de 3 à 15% de développer une tuberculose active. La séropositivité VIH peut également être plus fréquente parmi les patients tuberculeux que dans la population générale : 50% à New York, près de 60 à 70% en Afrique. Les régions endémiques d'infection par le VIH présentent un accroissement de l'incidence de la tuberculose.

Le VIH attaque directement les mécanismes immunitaires fondamentaux de protection contre la tuberculose. Lorsque l'immunité à médiation cellulaire n'est que partiellement compromise, la maladie se présente sous son aspect d'infiltrat typique lobaire supérieur avec cavitation, sans adénopathie significative ou pleurésie. À un stade très avancé d'infection par le VIH, un aspect de tuberculose primaire est habituel, avec une atteinte diffuse ou inférieure interstitielle ou une miliaire, peu ou pas de granulomes et de cavitation et des adénopathies intrathoraciques. L'examen des crachats peut s'avérer négatif dans 40% des cas, tout comme le test cutané à la tuberculine, ce qui complique et retarde le diagnostic de ces lésions pulmonaires, retrouvées dans d'autres pathologies associées à l'infection par le VIH. Une tuberculose extrapulmonaire, isolée ou associée à une tuberculose pulmonaire, a pu être documentée dans 40 à 60% des cas de tuberculose chez le sidéen. Les atteintes sont préférentiellement ganglionnaires, disséminées, pleurales, péricardiques, bactériémiques et méningées [39].

VII. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la tuberculose est la reconnaissance d'un cas évolutif, c'est-à-dire d'un patient présentant la maladie clinique due à *M. tuberculosis*.

Devant un tableau clinique évocateur de tuberculose, le médecin praticien entreprendra des examens cliniques, radiologiques, bactériologiques et/ou anatomopathologiques.

Une tuberculose est confirmée chez un malade lorsqu'une culture a montré la présence de bacilles tuberculeux (*Mycobacterium tuberculosis*, *bovis* ou *africanum*). Cependant, dans une certaine proportion des cas, la confirmation bactériologique n'est pas obtenue et la mise au traitement est décidée sur des arguments cliniques et radiologiques.

VII.1. Eléments d'orientation

VII.1.1. Examen clinique

Les signes généraux : fièvre vespérale, asthénie, amaigrissement, anorexie, sueurs nocturnes peuvent s'observer quelle que soit la localisation de la maladie tuberculeuse. Face à une tuberculose pulmonaire, les circonstances du diagnostic sont très variables et peuvent être regroupées sous 3 rubriques :

- ✓ Un début subaigu, progressif qui est la manifestation la plus commune avec toux, expectoration évoluant dans un contexte d'altération de l'état général ;
- ✓ Un début asymptomatique révélé seulement par l'examen radiologique systématique ;
- ✓ Des manifestations aiguës, plus rares, se traduisant par une complication à type d'hémoptysie de pneumothorax ou de pleurésie.

Les symptômes des localisations extra-pulmonaires : osseuse, ganglionnaire, urogénitale, etc., sont peu spécifiques. Dans le cas de tuberculose extra-pulmonaire, certains signes peuvent orienter vers le diagnostic : adénopathie superficielle ou profonde, hépatosplénomégalie, méningite lymphocytaire, etc.

Les tableaux cliniques des méningites tuberculeuses sont variés et d'évolution insidieuse : céphalées, troubles psychiatriques, signes d'atteinte basilaire.

Chez les patients à sérologie VIH positive, la symptomatologie peut être atypique. Une fièvre inexplicite prolongée constitue un signe d'appel suffisant pour initier une recherche de tuberculose [75].

VII.1.2. Examens complémentaires

Devant toute suspicion de tuberculose, une radiographie pulmonaire doit être pratiquée, ainsi qu'une recherche bactériologique et une intradermo-réaction à la tuberculine.

VII.1.2.1. L'intradermo-réaction (test de Mantoux)

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose apporte une certitude, mais il est rarement obtenu chez l'enfant. Le médecin est amené à faire la synthèse sur plusieurs arguments. Un parmi d'autres est le test cutané à la tuberculine qui est utilisé depuis la fin du 19^e siècle.

VII.1.2.1.1. Tuberculine

La tuberculine est extraite de la culture des bacilles tuberculeux. La fraction protéique purifiée, appelée PPD (purified protein derivative) est préparée pour l'usage clinique après standardisation (PPD Tubertest[®]).

VII.1.2.1.2. Les mécanismes immuns de la réaction à la tuberculine

Le test à la tuberculine entraîne une réaction d'hypersensibilité retardée aux protéines dérivées de mycobactéries. La réaction d'hypersensibilité retardée est une réponse immunitaire à l'antigène polypeptidique spécifique auquel le sujet a été préalablement exposé. Ce test d'allergie à la tuberculine est positif en cas d'infection tuberculeuse ou de tuberculose maladie. Chez un sujet infecté, l'injection intradermique de tuberculine provoque une infiltration par des lymphocytes sensibilisés du sang circulant. Ces événements cellulaires et moléculaires font appel aux lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺, monocytes et macrophages. L'œdème et l'érythème sont la conséquence de la libération de médiateurs inflammatoires (cytokines). Cette réaction est locale et l'induration est visible dans les 48-72 heures sur le site

d'injection. La réponse est obtenue seulement si le sujet est infecté par une mycobactérie tuberculeuse, une mycobactérie non tuberculeuse ou s'il est vacciné par le BCG. La sensibilité à la tuberculine se développe entre 2-12 semaines après l'infection [191].

VII.1.2.1.3. Technique du test à la tuberculine [68]

La technique du test doit être faite d'après des règles suivantes :

- Mode d'administration strictement intradermique ;
- Lieu d'application : l'avant-bras antérieur ;
- Quantité de tuberculine : 5 UI correspond à 0,1 ml de Tubertest[®] ;
- Délai de la lecture : 48-72 heures après l'injection ;
- Lecture de l'induration (le diamètre transversal en millimètres).

VII.1.2.1.4. L'indication du test à la tuberculine

La découverte d'une IDR positive chez un enfant doit conduire à la recherche d'un contamineur essentiellement dans l'environnement familial et à étudier l'allergie tuberculinique de fratrie. Le dépistage d'un cas de tuberculose chez un adulte nécessite une IDR chez les enfants de la famille.

Un test tuberculinique est également à pratiquer électivement dans les groupes à risque : « nouveaux arrivants » préalablement à leur scolarisation, enfants nés en pays d'endémie ou dont les parents sont issus de ces même pays, enfin séjours de vacances dans les régions du monde où l'incidence de la tuberculose est élevée.

VII.1.2.1.5. Interprétation du test tuberculinique

Une bonne interprétation du test tuberculinique nécessite un interrogatoire précis, permettant de connaître les antécédents de vaccination par le BCG, le résultat éventuel du test précédent, l'état immunitaire du sujet et la situation épidémiologique de l'entourage.

Le résultat inférieur à 5 mm est considéré comme négatif, le sujet n'est pas sensibilisé à la tuberculine. Le résultat entre 5-10 mm correspond à une sensibilisation induite par le BCG ou une mycobactérie non tuberculeuse. L'induration supérieure à 10 mm signifié une

infection par le bacille tuberculeux d'autant plus certaine que cette réaction est supérieure à 15 mm. La conversion (virage) de l'intradermo-réaction est retenue si l'augmentation de l'induration est de l'ordre de 10 mm par rapport au test précédent à l'intervalle de 12 semaines [124].

VII.1.2.2. L'examen radiologique

Les anomalies radiologiques sont de morphologie et d'étendue très variables souvent sans relation avec l'intensité des signes cliniques. Il s'agit habituellement d'opacités infiltratives et nodulaires, parfois excavées, réalisant alors l'aspect classique de la caverne tuberculeuse. Ces lésions prédominent dans les régions apicales et postérieures. A côté de cette forme ulcéro-caséuse, d'autres aspects radiologiques peuvent être observés qui évoquent le diagnostic de tuberculose : chez un sujet jeune, une adénopathie hilare, parfois associée à un trouble de ventilation dans le territoire adjacent et s'inscrivant dans un contexte de primo-infection symptomatique ; un épanchement pleural ou un syndrome interstitiel fait de la dissémination de micronodules répartis régulièrement dans les 2 champs pulmonaires réalisant l'aspect de la miliaire tuberculeuse [200].

VII.2. DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

VII.2.1. Diagnostic bactériologique

Les arguments cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques ne sont pas spécifiques de la tuberculose et ne peuvent donc permettre qu'un diagnostic présomptif. C'est la mise en évidence de bacilles de la tuberculose dans les produits pathologiques qui constitue le diagnostic définitif. De plus, le suivi bactériologique d'un patient mis sous antituberculeux est indispensable pour confirmer la stérilisation des lésions.

VII.2.1.1. Prélèvement des produits pathologiques

Dans la tuberculose pulmonaire, on pratique des prélèvements des sécrétions bronchiques (crachats, tubage gastrique, aspiration bronchique). Dans la tuberculose extra-pulmonaire, les prélèvements proviennent de foyers ouverts (urines), ou de foyers fermés (pus de ponctions et biopsies de plèvre, méninges, ganglions...).

VII.2.1.2. Examen microscopique

Pour mettre en évidence les mycobactéries à l'examen microscopique, on utilise leur propriété d'acido-alcool-résistance après les avoir colorées à la fuschine (coloration de Ziehl-Neelsen) ou avec un fluorochrome (coloration à l'auramine).

L'examen microscopique met donc en évidence des bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) sans faire la distinction entre bacilles de la tuberculose et mycobactéries atypiques. Il est peu sensible car il n'est positif que lorsque la concentration bacillaire est au moins égale à 10^4 /ml.

Malgré ces faiblesses, il est essentiel car il permet de détecter les malades les plus contagieux et de prendre rapidement (en quelques heures) les mesures de prévention adéquates pour l'entourage [200].

VII.2.1.3. Culture

Lorsque l'examen microscopique est négatif, le clinicien est amené à attendre les résultats de la culture pour confirmer le diagnostic (les techniques moléculaires restant, à ce jour, peu efficaces dans ces conditions).

La culture est beaucoup plus sensible que l'examen microscopique (seulement la moitié des cas de tuberculoses pulmonaires et une proportion moins importante encore des cas extrapulmonaires documentés sont positifs à l'examen microscopique et ne sont donc diagnostiqués que par la culture).

En raison de la croissance lente des mycobactéries il est indispensable d'attendre au minimum une, mais le plus souvent plusieurs semaines, pour obtenir le résultat. Sur milieu solide de Löwenstein-Jensen, les colonies de bacilles de la tuberculose (*complexe M. tuberculosis*) sont détectées en moyenne en 21 à 28 jours, en 15 jours si le prélèvement est très riche en bacilles (examen microscopique positif) mais parfois en 42 jours ou plus si le prélèvement est paucibacillaire (examen microscopique négatif). Avec les milieux de culture liquide (milieu MGIT [Mycobacterial Growth Indicator Tube] utilisé manuellement ou au sein de l'automate Bactec 960, milieu Bact/Alert MP de l'automate BacT/Alert3D, milieu MB Redox), la détection de la multiplication bactérienne se fait plus rapidement, en moyenne en 8

à 14 jours pour le *complexe M. tuberculosis* selon que les prélèvements sont à examen microscopique positif ou négatif [200].

La culture permet de faire l'identification des mycobactéries isolées et de procéder à la mesure de la sensibilité aux antibiotiques.

VII.2.1.4. Identification

L'identification des mycobactéries obtenues en culture repose habituellement sur l'étude des caractères cultureux et biochimiques qui est longue (le plus souvent plusieurs semaines) et fastidieuse.

On remplace maintenant, lorsqu'on en a les moyens, ces épreuves par l'hybridation avec des sondes complémentaires de séquences génomiques spécifiques.

Depuis une quinzaine d'années, avec les sondes Accuprobe® (Gen Probe), complémentaires de fragment d'ARN, on peut identifier les cultures du complexe *M. tuberculosis* et de quelques mycobactéries atypiques (*complexe M. avium*, *M. gordonae* et *M. kansasii*), en moins de 2 heures. Leur sensibilité et leur spécificité, proches de 100%, font de ces sondes un outil très fiable pour l'identification des bacilles de la tuberculose [109]. Aujourd'hui d'autres systèmes, qui nécessitent une amplification de l'ADN avant l'hybridation, permettent d'identifier en plus des mycobactéries citées ci-dessus, les autres espèces de mycobactéries atypiques les plus fréquemment rencontrées au laboratoire d'analyses médicales avec la même fiabilité. Ce sont les bandelettes INNO LiPA MYCOBACTERIA® (Innogenetics) dont la cible est l'espace 16S-23S de l'ARNr et Genotype Mycobacterium® (Hain Science) dont la cible est l'ARNr 23S [174, 198]. Comme les sondes Accuprobe®, elles ne permettent pas d'identifier les espèces au sein du *complexe M. tuberculosis*. Pour ce faire, on peut utiliser la bandelette Genotype MTBC® (Hain Science) basée sur une PCR multiplex dont les cibles sont le gène de l'ARN 23S (pour *M. tuberculosis complex*), la région RD1 (pour *M. bovis*) et le gène gyrB (pour *M. africanum*, *M. tuberculosis* et *M. canetti*) [170].

VII.2.1.5. Détection direct de *M.tuberculosis* par amplification génique

Les tests d'amplification génique ont pour finalité d'augmenter le nombre de copies d'un segment cible d'acide nucléique de manière à permettre sa détection. Ce sont des tests puissants dont le seuil théorique de sensibilité est d'une molécule d'ADN (ou d'ARN). Ce sont en plus des tests rapides car ils s'affranchissent du temps de multiplication des bacilles et ne reposent que sur des réactions enzymatiques. Appliqués au diagnostic de la tuberculose, ils permettent donc théoriquement de détecter rapidement la présence de bacilles du *complexe M.tuberculosis* dans les prélèvements en cas d'examen microscopique négatif et par conséquent de pallier à la lenteur de la culture.

La première technique d'amplification employée, une réaction simple de polymérisation en chaîne (PCR) de la séquence d'insertion IS6110 avec détection du fragment amplifié sur gel d'agarose, a été remplacée par des techniques standardisées utilisant des réactifs prêts à l'emploi : amplification par PCR d'une séquence d'ADN codant pour l'ARN 16S des mycobactéries (Amplicor Mycobacterium Tuberculosis Test[®], Roche), amplification d'une séquence d'ARN ribosomal via un intermédiaire ADN (Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test[®], Gen Probe, Bio Mériex) ou amplification par déplacement de brin (BD Probe Tec[®], Becton-Dickinson) [200].

Avec ces méthodes les résultats sont obtenus rapidement (potentiellement en 24 heures si les tests sont mis en œuvre tous les jours) mais, dans la routine, les tests d'amplification génique se sont malheureusement révélés moins performants que la culture [208] : la sensibilité, qui est de 95- 100% lorsque les tests sont appliqués aux prélèvements riches en BAAR (à examen microscopique positif), tombe à 50-70% lorsqu'ils sont appliqués aux prélèvements pauvres en BAAR (examen microscopique négatif). La spécificité est, en routine, de l'ordre de 97%. La répartition inhomogène des bacilles dans les prélèvements est probablement une cause importante du manque de sensibilité et la contamination, la source majeure des faux positifs.

Les tests d'amplification génique sont donc recommandés pour distinguer les bacilles de la tuberculose des mycobactéries atypiques dans les prélèvements à examen microscopique positif, ce qui est intéressant pour les malades profondément immunodéprimés (sida, etc.) ou

pour les malades ayant des infections respiratoires chroniques pour lesquels la probabilité d'avoir une mycobactériose est élevée [25, 204].

VII.2.2. Diagnostic sérologique

Des nouveaux tests basés sur la mesure de l'interféron- γ (IFN- γ) ont été développés récemment. Ils sont basés sur le fait que les lymphocytes T d'un individu infecté par *M. tuberculosis* relarguent l'IFN- γ lorsqu'ils sont mis en contact avec des antigènes mycobactériens [97,129]. Un relargage élevé d'IFN- γ indique une sensibilisation des lymphocytes à *M.tuberculosis* mais ne peut faire la distinction entre infection tuberculeuse latente et tuberculose maladie, tout comme IDR à la tuberculine [60,169]. Un point crucial est le choix des antigènes mycobactériens qui déterminent la spécificité du test. Pour les tests actuellement disponibles, il s'agit des antigènes ESAT-6 (« early secretory antigenic target 6») et CFP-10 (« culture filtrate protein 10 ») qui se trouvent dans une région génomique de *M.tuberculosis* appelée RD1 (pour « région de différence »1) [20,77]. RD1 est absente chez les souches de *M.bovis BCG* et de la plupart des mycobactéries non tuberculeuses à l'exception notable de *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* et *Mycobacterium szulgai* [161].

Les tests sérologiques actuellement commercialisés sont d'interprétation incertaine : leur emploi n'est pas recommandé en l'état actuel malgré leur intérêt.

VII.2.3. Autres

La technique ELISPOT permet de refléter l'activité de la tuberculose et le contrôle de l'infection sous traitement. Les tests biochimiques directs et indirects pourraient apporter des perspectives intéressantes mais n'ont pas été validés.

VIII. DEFINITIONS DE CAS

VIII.1. Cas suspect de tuberculose pulmonaire

Tout patient présentant les signes suivants :

- Toux depuis plus de deux semaines ;
- Expectorations ;
- Perte de poids.

La notion de toux persistante depuis plus de deux semaines est le signe le plus important et celui qui doit être pris en compte avant tout pour le dépistage.

Cette définition désigne les patients à qui l'on fera des examens bactériologiques. Si elle est trop vague (trop sensible), le laboratoire sera surchargé de demandes d'examen. A l'inverse, si elle est trop spécifique, le rendement du dépistage sera insuffisant.

Cette définition sert de base de formation du personnel médical chargé des consultations.

Pour les formes extrapulmonaires, les symptômes dépendent de la localisation de la maladie [202].

VIII.2. Cas confirmé de tuberculose

Un cas confirmé de tuberculose (TB) correspond à une définition bactériologique : mise en évidence du BK par microscopie directe ou culture [202].

VIII.3. Cas de tuberculose

Un cas de tuberculose est un patient pour lequel le diagnostic (confirmé ou non bactériologiquement) a été posé par un clinicien.

Les éléments nécessaires à la définition correcte d'un cas de TB sont :

- ✓ Le statut bactériologique ;
- ✓ La localisation de la maladie ;
- ✓ Les antécédents de traitement antituberculeux.

Les définitions qui suivent ont été élaborées dans le but de standardiser le traitement et l'évaluation de l'intervention [202].

VIII.3.1. Statut bactériologique et localisation de la maladie

- TB pulmonaire à frottis positif (M + ou TBPM +)

Patient ayant au moins un examen de crachats positif à l'examen microscopique

- TB pulmonaire à frottis négatif (M – ou TBPM –)

Patient ayant une TB pulmonaire qui ne correspond pas à la définition d'une TB pulmonaire à frottis positif et pour lequel un clinicien décide de prescrire un traitement antituberculeux.

- TB extrapulmonaire (TBEP)

Patient ayant des signes cliniques correspondant à une TB active extrapulmonaire ou patient ayant au moins une culture positive d'un prélèvement extrapulmonaire et pour lequel le clinicien décide de prescrire un traitement antituberculeux.

Toujours réaliser un examen microscopique des crachats et si possible une culture.

Les patients qui présentent une pleurésie tuberculeuse, une TB miliaire ou une adénite médiastinale sans évidence d'atteinte parenchymateuse, doivent être classés dans cette catégorie [202].

VIII.3.2. Histoire du traitement

Les patients ayant pris des antituberculeux pendant un mois ou plus par le passé ont plus de risque de développer une résistance aux médicaments. Il est donc important d'interroger soigneusement le patient sur ses antécédents avant de débiter le traitement.

- ✓ Nouveau cas :

Patient n'ayant jamais pris de traitement antituberculeux pendant plus d'un mois au cours des 5 dernières années.

- ✓ Retraitement :

Patient ayant reçu un traitement antituberculeux pendant au moins un mois au cours des 5 dernières années et qui revient avec un diagnostic de TB.

Ce groupe comprend :

➤ Rechute :

Patient ayant reçu un traitement antituberculeux au cours des 5 dernières années, ayant été déclaré "guéri" ou "traitement terminé" et qui revient avec un diagnostic de TB M +, M – ou EP.

➤ Echec :

Tout patient présentant un frottis positif 4-5 mois ou plus après le début du traitement

Ou

Tout patient présentant une culture positive 4-5 mois ou plus après le début du traitement, indépendamment du résultat de frottis

Ou

Patient initialement M – ou EP, sans amélioration clinique significative ni gain de poids après 4-5 mois de traitement et pour lequel le diagnostic d'échec a été établi par un clinicien

Ou

Patient initialement M – ou EP, présentant un frottis positif à la fin de la phase d'attaque

➤ Reprise après abandon (= traitement après interruption):

Patient ayant interrompu son traitement pendant plus de 2 mois et qui revient avec un diagnostic de TB M +, M – ou EP

➤ Autres :

Patients n'entrant pas dans ces catégories, par exemple patients ayant suivi un traitement antituberculeux erratique ou inconnu.

✓ Transfert entrant :

Patient qui a débuté le traitement et a été enregistré dans un autre centre, puis qui est transféré en cours de traitement [202].

IX. TRAITEMENT

IX.1. Généralités

La tuberculose a été déclarée au niveau international comme maladie prioritaire et l'épidémie de tuberculose comme crise majeure. A l'échelon international, la stratégie thérapeutique prônée en termes de santé publique pour lutter efficacement contre l'épidémie de tuberculose est la stratégie DOTS (Directly Observed Treatment Short-Course) ou Traitement de courte durée sous surveillance directe.

Mise en place en 1991 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et « the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease » afin de contrôler l'épidémie, la stratégie associe cinq éléments [70] :

- L'engagement des pouvoirs politiques à lutter sans relâche contre la tuberculose ;
- Le dépistage de la tuberculose par examen microscopique des frottis chez les sujets qui présentent des symptômes grâce à un réseau de laboratoires efficace ;
- L'approvisionnement régulier et ininterrompu en médicaments antituberculeux de grande qualité ;
- Le traitement de six à huit mois sous surveillance régulière (au moins pendant les deux premiers mois, surveillance directe des malades pour s'assurer qu'ils prennent bien leurs médicaments) ;
- La mise en place de systèmes d'enregistrement et de notification permettant une évaluation des résultats du traitement et du programme.

IX.2. Objectifs du traitement

Le traitement de la tuberculose a les objectifs suivants :

- ✓ Guérir le malade ;
- ✓ Eviter qu'il ne meure d'une tuberculose évolutive ou de ses effets tardifs ;
- ✓ Eviter les rechutes ;
- ✓ Réduire la transmission de la tuberculose à d'autres personnes ;
- ✓ Eviter l'apparition d'une résistance acquise aux médicaments [203].

IX.3. Principes du traitement [202]

Une lésion tuberculeuse active contient au moins 4 populations distinctes de BK :

- Des bacilles se multipliant activement dans le caséum des cavités ouvertes, responsables de la contagiosité
- Des bacilles se multipliant lentement en milieu inflammatoire acide
- Des bacilles se multipliant de façon sporadique dans les tissus
- Des bacilles dormants dans les lésions solides

Chaque antituberculeux a une action spécifique sur une ou plusieurs populations bacillaires mais aucun n'agit sur les bacilles dormants.

L'association de plusieurs antituberculeux est nécessaire pour traiter la maladie et éviter l'apparition de résistances.

Le régime thérapeutique définit à la fois l'association des antituberculeux utilisés et la durée d'utilisation de chacun d'eux.

Du point de vue pharmacologique, les régimes thérapeutiques sont appréciés selon les critères suivants :

- ✓ Capacité à réduire rapidement la population de bacilles à multiplication active, pour négativer les examens de crachats et rendre le patient non contagieux.
- ✓ Capacité à détruire totalement les trois populations de bacilles qui se multiplient
- ✓ Capacité à prévenir le développement de résistances
- ✓ Importance des effets indésirables

IX.4. Les médicaments antituberculeux

Ils étaient classés en première et deuxième ligne (première et deuxième intention). L'OMS les a maintenant répartis en cinq groupes.

Les médicaments de première ligne correspondent au groupe 1 de l'OMS : isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z), éthambutol (E).

Les médicaments de deuxième ligne rassemblent les groupes 2 à 5 de l'OMS :

- Le groupe 2 est formé de tous les injectables, aminosides ou apparentés : streptomycine (S), amikacine (Am), kanamycine (Km), capréomycine (Cm) ;
- Le groupe 3 n'est composé que des fluoroquinolones (FQ) ;
- Le groupe 4 représente les antituberculeux d'efficacité médiocre : éthionamide (Eto), prothionamide (Pto), cyclosérine (Cs), acide para-aminosalicylique (PAS), thiacétazone (Th) ;
- Le groupe 5 correspond aux antituberculeux dont l'efficacité in vivo n'est pas complètement prouvée : linézolide (Lzd), amoxicilline-acide clavulanique (Amx-Clv), clofazimine (Cfz), clarithromycine (Clr) (Tableau II) [214].

Tableau II : Classification des antituberculeux de l'OMS

Groupe	DCI (abréviation)
1 : Médicaments de première intention par voie orale	-Isoniazide (H) -Rifampicine (R) -Rifabutine (Rfb) -Pyrazinamide (Z) -Éthambutol (E)
2 : Injectables Aminosides et apparentés	-Streptomycine (S) -Amikacine (Am) -Kanamycine (Km) -Capréomycine (Cm) -Viomycine (Vm)
3 : Fluoroquinolones (FQ)	-Moxifloxacine (Mfx) -Gatifloxacine (Gtx) -Lévofloxacine (Lfx) -Ofloxacine (Ofx) -Ciprofloxacine (Cfx)
4 : Médicaments de deuxième intention par voie orale	-Éthionamide (Eto) -Prothionamide (Pto) -Acide para-aminosalicylique (PAS) -Cyclosérine (Cs) -Thiacétazone (Th)
5 : Dernière intention	-Linézolide (Lzd) -Amoxicilline-acide clavulanique (Amx/Clv) -Clarithromycine (Clr) -Clofazimine (Cfz)

IX.4.1. Médicaments de première ligne (groupe 1)

IX.4.1.1. Isoniazide (H)

L'isoniazide, hydrazide de l'acide isonicotinique, exerce un effet bactéricide puissant sur les bacilles tuberculeux en phase de réplication.

Il est rapidement absorbé et diffuse facilement dans tous les liquides et tissus organiques. Sa demi-vie plasmatique, déterminée au niveau génétique, se situe entre moins d'1 heure et plus de 3 heures selon la vitesse d'acétylation. Il est excrété en grande partie dans les urines au bout de 24 heures, principalement sous forme de métabolites inactifs.

Il est présenté en comprimés à 100 mg et 300 mg, en association à dose fixe (ADF) et en sirop à 50 mg / 5 ml.

➤ **Posologie et administration** [202]

Enfant < 30 kg : 10 mg / kg / jour ; maximum 300 mg / jour

Enfant ≥ 30 kg et adulte : 5 mg / kg / jour ; maximum 300 mg / jour

L'isoniazide doit être prescrit en une prise par jour car il est plus important d'obtenir un pic sérique élevé que de maintenir une concentration moyenne pour inhiber *M.tuberculosis*.

La prise simultanée d'hydroxyde d'aluminium et d'isoniazide est contre-indiquée car l'hydroxyde d'aluminium réduit l'absorption de l'isoniazide.

➤ **Effets indésirables**

Les effets indésirables sont rares si les posologies indiquées sont respectées.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir occasionnellement pendant les premières semaines de traitement (fièvre, rash cutané).

L'effet indésirable le plus fréquent est la neuropathie périphérique. Elle débute par des paresthésies, picotements et sensations de brûlure aux pieds et aux mains. Elle peut s'accompagner d'anesthésies, perte de la sensibilité des articulations, diminution de la force musculaire, abolition des réflexes achilléens et rotuliens. La neurotoxicité peut être prévenue par l'administration de pyridoxine (vitamine B6) à faible dose (6 à 10 mg / jour) chez les patients à risque (malnutris, alcooliques, VIH, femmes enceintes, diabétiques). Il faut éviter de donner en prévention des doses élevées de pyridoxine car elles peuvent réduire l'activité antibactérienne de l'isoniazide.

D'autres effets indésirables, tels que syndrome psychotique ou ictère, s'observent plus rarement, essentiellement en cas de surdosage chez les patients dénutris ou présentant une

affection psychiatrique ou hépatique préalable. La toxicité hépatique est plus fréquente chez les patients de plus de 35 ans [202].

➤ **Interactions médicamenteuses**

L'isoniazide est un inhibiteur puissant des cytochromes P 450. Il s'en suit une diminution du catabolisme hépatique de médicaments éventuellement associés (antivitamine k, phénytoïne, carbamazépine, stavudine, kétoconazole) et se produit une élévation de leurs concentrations plasmatiques avec risque de toxicité. Si l'isoniazide ne modifie pas le métabolisme de la rifampicine, celle-ci induit celui de l'isoniazide avec risque d'accumulation de métabolismes hépatotoxiques expliquant la potentialisation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide par la rifampicine [184].

IX.4.1.2. Rifampicine (R)

Il s'agit d'un dérivé semi-synthétique de la rifamycine, macrolide complexe qui inhibe la synthèse de l'acide ribonucléique chez un grand nombre d'agents pathogènes. Il a une action bactéricide et exerce un effet stérilisant important contre les bacilles tuberculeux, qu'ils soient intracellulaires ou extracellulaires.

La rifampicine est liposoluble. Après administration orale, elle est rapidement absorbée et diffuse dans tous les tissus et liquides organiques ; en cas d'inflammation méningée, elle pénètre en quantité importante dans le liquide céphalo-rachidien. Une dose unique de 600 mg entraîne un pic de concentration sérique d'environ 10 µg / ml au bout de 2 à 4 heures, l'élimination se faisant ensuite avec une demi-vie de 2 à 3 heures. La rifampicine est en grande partie recyclée dans la circulation entéro-hépatique, et les métabolites formés par désacétylation au niveau du foie finissent par être excrétés dans les selles.

Comme la résistance se développe rapidement, il faut toujours administrer la rifampicine en association avec d'autres antimycobactériens efficaces.

Elle est présentée en comprimés à 150 mg et 300 mg et en ADF (comprimés ou granulés)

➤ **Posologie et administration**

Enfant < 30 kg : 15 mg / kg / jour ; maximum 600 mg / jour

Enfant ≥ 30 kg et adulte : 10 mg / kg / jour ; maximum 600 mg / jour

Il faut être particulièrement attentif au risque de surdosage chez les enfants et les patients malnutris.

La rifampicine doit être prise à jeun ou au moins 30 minutes avant un repas car son absorption est réduite en présence d'aliments [202].

➤ **Effets indésirables**

La rifampicine est en général bien tolérée si les posologies indiquées sont respectées. Des réactions sévères, comme un purpura thrombocytopénique, sont rares et plus susceptibles d'apparaître chez les patients sous traitement intermittent. La rifampicine administrée en traitement intermittent peut provoquer un syndrome pseudo-grippal qui disparaît lorsque le traitement est administré quotidiennement.

La toxicité hépatique (ictère) est rare ; elle régresse le plus souvent spontanément à l'arrêt de rifampicine. Après régression des signes, le traitement peut être repris à une dose n'excédant pas 8 mg / kg / jour. La surveillance biologique de la fonction hépatique n'est pas souvent possible. Une augmentation modérée des enzymes hépatiques et de la bilirubine est fréquente en début de traitement ; elle est en général transitoire et n'est pas prédictive d'hépatite.

Un surdosage en rifampicine peut provoquer un ictère, en particulier lorsqu'elle est associée à l'isoniazide.

La rifampicine colore en rouge-orangé les sécrétions (urines, salive, sueurs, larmes) [202].

➤ **Interactions médicamenteuses**

La rifampicine interagit potentiellement avec le système microsomal hépatique cytochrome P 450 et demeure un puissant inducteur du métabolisme de plusieurs médicaments. Cela entraîne un raccourcissement de leur demi-vie et donc une baisse de leur

efficacité. Avec l'incidence élevée de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH, l'association de la rifampicine aux antirétroviraux demeure inévitable et nécessite l'adoption de précautions particulières. Il a été démontré que la rifampicine provoque la réduction de la biodisponibilité de nombreux antiviraux, notamment certains inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (névirapine) ainsi que certains inhibiteurs des protéases (ritonavir, saquinavir,...). À l'inverse ces derniers sont connus susceptibles d'inhiber ou induire le cytochrome P 450 et modifier ainsi la biodisponibilité de la rifampicine [29].

L'ajustement des posologies aussi bien de la rifampicine que de ces antirétroviraux après dosages plasmatiques est à adopter afin de garantir l'efficacité thérapeutique de tous ces médicaments. En revanche, les antirétroviraux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (zidovudine, didanosine, stavudine,...) ne sont pas métabolisés par le cytochrome P 450 et n'interfèrent donc pas avec la rifampicine. Leur association à ce médicament n'est pas accompagnée d'un risque de leur inefficacité thérapeutique [99].

Enfin, de par son pouvoir inducteur enzymatique, la rifampicine est également susceptible d'induire le métabolisme hépatique de certains autres médicaments et provoquer leur inefficacité tel est le cas des antivitamines K, inhibiteurs calciques, certains immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus), sulfamides hypoglycémiants, corticoïdes, oestroprogestatifs, etc. [140].

IX.4.1.3. Pyrazinamide (Z)

Il s'agit d'un analogue de synthèse du nicotinamide, faiblement bactéricide pour *M.tuberculosis* mais possédant une activité stérilisante puissante, notamment dans le milieu intracellulaire relativement acide des macrophages et dans les zones d'inflammation aiguë.

Il est très efficace au cours des 2 premiers mois de traitement, tant que persistent les réactions inflammatoires aiguës, et son utilisation a permis d'abrégé la durée du traitement et de réduire le risque de rechute.

Facilement absorbé par la voie digestive, il diffuse rapidement dans tous les tissus et liquides organiques. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 2 heures et sa

demi-vie plasmatique est d'environ 10 heures. Le pyrazinamide est métabolisé principalement dans le foie et il est excrété en grande partie dans les urines.

Il existe en comprimés à 400 mg et 500 mg et en ADF.

➤ **Posologie et administration**

Enfant < 30 kg : 35 mg / kg / jour ; maximum 2 g / jour

Enfant ≥ 30 kg et adulte : 25 mg / kg / jour ; maximum 2 g / jour

Ce médicament est utilisé en association avec l'isoniazide et la rifampicine, au cours de la phase d'attaque des traitements courts [202].

Le pyrazinamide est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

➤ **Effets indésirables**

Le pyrazinamide est habituellement bien toléré mais peut provoquer des arthralgies que l'on traite à l'aspirine et qui disparaissent à l'arrêt du traitement.

Le pyrazinamide est, avec l'isoniazide, l'antituberculeux le plus souvent responsable de troubles hépatiques (ictère) [202].

IX.4.1.4. Ethambutol (E)

Il s'agit d'un analogue de synthèse du 1,2- éthane diamide actif contre *M.tuberculosis*, *M.bovis* et certaines autres mycobactéries non spécifiques. Il est utilisé en association avec d'autres médicaments antituberculeux pour empêcher ou retarder l'apparition de souches résistantes.

Il est facilement absorbé par voie digestive. Le pic de la concentration plasmatique est atteint en 2 à 4 heures et la demi-vie d'élimination se situe entre 3 et 4 heures.

L'éthambutol est excrété dans les urines sous forme inchangé.

Il existe en comprimés à 100 mg et 400 mg et en ADF.

➤ **Posologie et administration**

Enfant : 20 mg / kg / jour

Adulte : 15 mg / kg / jour ; maximum 1200 mg / jour

Informez les patients qu'ils doivent consulter immédiatement en cas de troubles visuels (modification de la vision des couleurs rouge et verte, en particulier). La posologie doit être soigneusement ajustée au poids du patient, en particulier chez les enfants de moins de 5 ans, car il est difficile de dépister des troubles visuels à cet âge [202].

➤ **Effets indésirables**

L'éthambutol peut provoquer une névrite optique rétrobulbaire caractérisée par des troubles de la vision : diminution de l'acuité visuelle, vision trouble, scotome central, dyschromatopsie. Cette toxicité oculaire dépend de la posologie, on l'observe rarement si on ne dépasse pas 20 mg / kg / jour pendant 2 à 3 mois. Les troubles de la vision sont habituellement réversibles en quelques semaines après l'arrêt de l'éthambutol [202].

IX.4.1.5. Associations à dose fixe (ADF) [202]

Les ADF sont des associations de 2 à 4 médicaments dans un seul comprimé. Elles ont l'avantage d'améliorer l'observance et d'éviter que le patient ne prenne qu'une partie des médicaments prescrits. Cependant, il faut s'assurer de leur qualité et en particulier de la biodisponibilité de la rifampicine.

Les ADF recommandées sont :

✓ *En traitement quotidien chez l'adulte :*

– 4ADF : (**H** 75 mg, **R** 150 mg, **Z** 400 mg, **E** 275 mg)

– 3ADF : (**H** 75 mg, **R** 150 mg, **Z** 400 mg)

– 2ADF : (**H** 75 mg, **R** 150 mg)

(**H** 150 mg, **E** 400 mg)

✓ *En traitement quotidien chez l'enfant :*

– 3ADF : (**H** 30 mg, **R** 60 mg, **Z** 150 mg)

– 2ADF : (**H** 30 mg, **R** 60 mg)

– 2ADF : (**H** 60 mg, **R** 60 mg)

- ✓ En traitement intermittent chez l'adulte :
 - 2ADF : (H 150 mg, R 150 mg)
 - 2ADF : (H 60 mg, R 60 mg)

IX.4.1.6. Posologies recommandées

Les posologies doivent être ajustées au cours du traitement, en fonction des variations du poids du patient (Tableau III) [202].

Tableau III : Médicaments antituberculeux essentiels : Posologie recommandée (min-max)

Antituberculeux	Traitement quotidien (en mg / kg)		Traitement intermittent 3 fois/ semaine* (en mg / kg)
	Enfant	Adulte	
Isoniazide (H)	10 (10-15)	5 (4-10)	15
Rifampicine (R)	15 (10-20)	10 (8-20)	15
Pyrazinamide (Z)	35 (30-40)	25 (20-30)	50
Ethambutol (E)	20 (15-25)	15	30

*Le traitement intermittent est réservé à l'adulte, en phase d'entretien et uniquement dans certaines situations

IX.4.2. Médicaments de seconde ligne bactéricides

Parmi les antituberculeux de seconde ligne : trois classes se démarquent par leur activité bactéricide : les aminosides et apparentés, les fluoroquinolones et l'éthionamide (Tableau IV).

Tableau IV : Antituberculeux de deuxième ligne bactéricide

DCI	Nom commercial	CMI (µg/ml)	Posologie/j	Présentation
Streptomycine	Streptomycine Panpharma®	0,25-2	15 mg/kg	Fl inj: 1 g
Amikacine	Amiklin®	0,5-1	15 mg/kg	Fl inj: 50 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g
Kanamycine	Kanamycine®	1,5-3	15 mg/kg	Fl inj: 1 g
Capréomycine	Capastat®	1,25-2,5	15 mg/kg	Fl inj: 1 g
Lévofoxacine	Tavanic®	2-4	20 mg/kg	Cp: 500 mg Fl inj:250 mg Fl inj: 500 mg
Moxifloxacine	Izilox®	0,25-2	10 mg/kg	CP: 400 mg
Ethionamide		0,3-1,2	15 mg /kg	Cp: 250 mg

Fl inj: flacons pour préparation injectable ; Cp: comprimés ; CMI: concentration minimale inhibitrice.

IX.4.2.1. Aminosides et apparentés

Dans cette classe, on distingue la streptomycine, l'amikacine, la kanamycine, la capréomycine et la viomycine.

La streptomycine, dont le rôle bactéricide sur le BK a été démontré dès 1944, est relativement peu utile dans le traitement des tuberculoses multirésistantes du fait d'un nombre important de souches résistantes à cet antibiotique. Néanmoins, celle-ci garde toute sa place en cas de sensibilité conservée, du fait de son activité bactéricide sur les bacilles extracellulaires et de son faible coût [28,98].

Le kanamycine a été l'aminoside le plus utilisé après la streptomycine, sa résistance est croisée habituellement avec l'amikacine. Son activité serait inférieure à celle de la streptomycine et de l'amikacine [4,10].

L'amikacine est un dérivé semi synthétique de la kanamycine. Elle perd son activité en cas de mutation affectant la cible ribosomale de la kanamycine. La kanamycine étant devenue indisponible dans de nombreux pays, l'amikacine apparaît maintenant comme l'aminoside de choix dans le traitement des infections à *Mycobacterium tuberculosis* multirésistant. Sa CMI (0,5 à 1 mg/l) est meilleure que celle de la kanamycine (1,5 à 3 mg/l) [10,76].

La capréomycine et la viomycine sont des antibiotiques polypeptidiques bactéricides sur *Mycobacterium tuberculosis* avec un mécanisme d'action analogue. Leur résistance est croisée, mais il n'existe habituellement pas de résistance croisée entre ces produits et la kanamycine, l'amikacine, la streptomycine [90,182].

La posologie de ces traitements est de 15 mg/kg sans dépasser 1 g par injection, soit par voie intramusculaire, soit par voie intraveineuse. Ils ont une bonne distribution dans tous les tissus. En cas de méningite, on retrouve 20% des taux sanguins dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Les aminosides et la capréomycine ont une toxicité essentiellement cochléovestibulaire en relation avec les pics sériques et la dose cumulative. Celle-ci est majeure pour la streptomycine avec parfois des dommages irréversibles en relation avec l'accumulation de la substance dans les liquides labyrinthiques (endolymphe et périlymphe). La streptomycine

aurait une toxicité plutôt vestibulaire alors que celle de l'amikacine et de la kanamycine seraient surtout cochléaires [119]. Un audiogramme mensuel est recommandé tant que les patients sont sous traitement.

La toxicité rénale est moins fréquente que la toxicité auditive. L'amikacine est le plus néphrotoxique de la classe, justifiant un monitoring hebdomadaire de la créatininémie, ainsi qu'un contrôle des taux sériques afin d'obtenir un pic entre 15 et 30 mg/l et un résiduel inférieur à 0,2 [45,199].

La physiopathologie de l'insuffisance rénale est dominée par des lésions des cellules tubulaires proximales par accumulation des aminoglycosides, induisant des altérations structurales et fonctionnelles membranaires, cependant réversibles habituellement sans séquelles fonctionnelles ou histologiques [28, 126,153,214].

IX.4.2.2. Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones représentent la classe thérapeutique la plus récente, offrant de réels espoirs contre la tuberculose multirésistante. De toutes, la moxifloxacine est la plus active par rapport à la ciprofloxacine, la lévofloxacine, et l'ofloxacine avec une activité légèrement supérieure à la gatifloxacine. La moxifloxacine, la gatifloxacine et l'ofloxacine à dose élevée ont une activité bactéricide précoce légèrement moindre par rapport à l'isoniazide, mais avec une capacité à détruire les bacilles à multiplication lente persistant dans les tissus meilleure que ce dernier [95,189]. Par ailleurs, une synergie d'action dans l'association moxifloxacine/éthionamide a été rapporté par certains auteurs, ce qui ne pas le cas pour l'association de la moxifloxacine à d'autres antituberculeux tels la cyclosérine, la capréomycine, le PAS, la thiacétazone et le linézolide [58].

Lors des premiers essais contrôlés sur les tuberculoses sensibles, les fluoroquinolones n'ont pas montré leur supériorité par rapport à un régime classique associant l'isoniazide et rifampicine avec un taux de récives plus grand chez les patients notamment co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [102]. Des études sont en cours avec la moxifloxacine pour étudier la possibilité de schémas thérapeutiques inférieurs à 6 mois. Cependant, le pronostic des patients porteurs de tuberculose multirésistante s'est nettement amélioré depuis l'utilisation de cette classe thérapeutique [32,196].

L'effet bactéricide des fluoroquinolones est dû à leur liaison à ADN gyrase et à l'inhibition de la synthèse de l'ADN dans la cellule bactérienne. Il n'y a pas de mécanisme de résistance connu commun à d'autres antituberculeux, mais il existe une résistance complète de classe avec l'ensemble des fluoroquinolones. Cette résistance se développe rapidement et est associée à des mutations de l'ADN gyrase du fait d'une prise inadéquate du traitement [10,197]. Les CMI sont à 0,25 mg/l pour la moxifloxacin et la gatifloxacin avec, pour les souches résistantes, une CMI supérieure ou égale à 2 mg/l [172,175].

Leur diffusion est excellente dans tout l'organisme avec des taux de 30% à 50% des taux sanguins dans le liquide céphalorachidien en cas de méningite.

Les effets indésirables des fluoroquinolones sont expliqués par la structure chimique de celles-ci et varient donc d'une molécule à l'autre. Les principaux effets secondaires sont dominés par les troubles neuropsychiatriques, les atteintes tendineuses, la photosensibilisation, les troubles cardiaques et les réactions d'hypersensibilité [159,214].

IX.4.2.3. Éthionamide

Les thioamides comprennent l'éthionamide et le protionamide, antituberculeux faiblement actifs sur les bacilles intra- et extracellulaires. Le protionamide n'est actuellement plus disponible. L'éthionamide, comme l'isoniazide, est un dérivé de l'acide nicotinique qui exerce une activité bactéricide en inhibant la synthèse de l'acide mycolique. Cependant, des isolats de *Mycobacterium tuberculosis* résistants à l'isoniazide peuvent être encore sensibles à l'éthionamide. Ce qui suggère des sites d'actions différents pour ces deux traitements [98,207].

L'éthionamide est également proche de la structure de la thiacétazone. Les mycobactéries résistantes à la thiacétazone sont habituellement sensibles à l'éthionamide, mais la résistance à l'éthionamide est la plupart du temps associée à une résistance à la thiacétazone.

L'éthionamide peut être en fait bactériostatique ou bactéricide en fonction de la concentration de médicament atteinte au site de l'infection [10].

Il est en grande partie métabolisé par le foie en métabolites actifs et inactifs. Il est rapidement absorbé et distribué dans tous les organes avec des concentrations proches des

taux sanguins. Il est retrouvé à des concentrations correctes dans le liquide céphalorachidien. Sa posologie est de 15 à 20 mg/kg/j en une seule prise ou avec des prises fractionnées s'il existe des troubles digestifs.

Le traitement doit être débuté d'abord par une dose de 250 mg puis augmenté progressivement toutes les 48 heures en fonction de la tolérance digestive. La dose est diminuée si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. L'éthionamide est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Les principaux effets secondaires sont dominés par les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie goût métallique, hypersialorrhée). L'augmentation progressive de la dose, son fractionnement, la prise avec les repas peuvent améliorer les symptômes. La toxicité hépatique avec cytolyse et cholestase est beaucoup moins fréquente et habituellement réversible à l'arrêt du traitement. Plus rarement a été décrite une neurotoxicité à type de polynévrite, de névrite optique rétrobulbaire (NORB) en prévention de laquelle la pyridoxine est recommandée. De façon occasionnelle ont été notés une hypothyroïdie, une hypersensibilité, des troubles psychologiques (dépression, somnolence, agitation), des céphalées, une hypotension orthostatique, des vertiges, une gynécomastie, une irrégularité menstruelle [10, 153, 214].

Il existe des interactions avec les autres antituberculeux de seconde ligne, notamment la cyclosérine dont l'éthionamide augmente la neurotoxicité, avec majoration des risques convulsifs, et avec le PAS dont il augmente l'hépatotoxicité et dont il majore les risques de dysthyroïdie. Une surveillance des enzymes hépatiques et du bilan thyroïdien est donc nécessaire durant tout le traitement [79, 90, 214].

IX.4.3. Médicaments de dernier recours

Tableau V : Antituberculeux de dernier recours

DCI	Nom commercial	CMI (µg/ml)	Posologie/jour	Présentation
Cyclosérine	Cyclosérine®	10-30	15 mg/kg	Gel: 250 mg
PAS	PAS Paser®	0,1-1	150 mg/kg	Fl: 2 g (per os) Sachet: 4 g
Thiacétazone		0,4-0,6	4 mg/kg	
Linézolide	Zyvoxid®	1-4	1200 mg/j	600 mg/Cp

Fl inj: flacons pour préparation injectable ; Cp: comprimés ; Gel: gélules ; CMI: concentration minimale inhibitrice; PAS: Acide para-aminosalicylique.

IX.4.3.1. Acide para-aminosalicylique (PAS)

Les propriétés bactériostatiques antituberculeuses de l'acide para-aminosalicylique furent mises en évidence dès 1944. Son activité est très spécifique contre le *Mycobacterium tuberculosis* avec une CMI de 0,1 à 1 µg/ml. Les études anciennes ont montré qu'associé à l'isoniazide, il prévient la sélection de mutant résistant et, par un effet de compétition, en diminue l'acétylation, augmentant ainsi la concentration de la forme libre de l'isoniazide. Il en va de même avec la streptomycine. La triple association isoniazide, PAS et streptomycine permettait d'obtenir 90% à 95% de guérison avec un traitement de 24 mois.

Le PAS agit en diminuant la multiplication bactérienne, en entrant en compétition avec son analogue de structure l'acide para-benzoïque qui est nécessaire à la synthèse des folates [110,123].

Son absorption orale est incomplète, de l'ordre de 60% à 65%. Après une prise orale de 4 g, un pic sérique de 8 mg/l est atteint en 2 heures avec une demi-vie d'élimination de l'ordre de 1 heure. Le PAS diffuse dans tout l'organisme mais avec un très faible passage dans la bile et dans le LCR sauf en cas d'inflammation méningée (10% à 15%). Il est principalement métabolisé au niveau hépatique en métabolites inactifs. Quarante-vingt pour cent de la dose sont

éliminés par voie rénale, contre-indiquant ainsi son utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère du fait du risque d'acidose.

La posologie du PAS est de 150 mg/kg soit 10 à 12 g/j per os en deux ou trois prises chez l'adulte. Par voie intraveineuse, les flacons de 15 g sont à diluer dans 500 ml de soluté isotonique à perfuser en 2 à 4 heures. Le PAS se présente soit en comprimé enrobé de 0,5 g, soit en flacon poudre de 2 g, soit en granules gastrorésistants (Paser[®]).

La tolérance gastro-intestinale du Paser[®] est meilleure que celles des autres présentations car il évite la production d'un métabolite toxique, le méta-aminophénol, responsable de la majorité de la toxicité gastro-intestinale. Cette présentation en granules permet d'obtenir des concentrations sériques meilleures [154,155].

Les effets secondaires sont dominés principalement par les troubles digestifs chez 30% des patients, à type d'anorexie, de nausées, d'épigastralgies, de douleurs abdominales, de diarrhées et d'hépatites avec augmentation des transaminases, et par des phénomènes d'hypersensibilité (5% à 10% des patients). Les autres manifestations incluent fièvre, malaise général, douleurs articulaires, odynophagie, éruptions cutanées, troubles hématologiques (leucopénie, agranulocytose, éosinophilie, lymphocytose, thrombopénie). Des cas d'anémies hémolytiques ont également été rapportés, notamment chez les patients ayant un déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Le PAS inhibe la fixation de l'iode au niveau de la glande thyroïde. L'administration prolongée de ce traitement à forte dose peut entraîner une hypothyroïdie avec myxœdème. Enfin le PAS, compte tenu de son taux élevé en sel (excepté dans la forme granules), peut entraîner des poussées d'insuffisance cardiaque chez les sujets prédisposés [10, 157, 214].

IX.4.3.2. Cyclosérine

La cyclosérine, qui fut isolée en 1955, inhibe in vitro la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* à la concentration de 10 à 15 µg/ml, s'opposant à la synthèse de la paroi bactérienne en interagissant avec la D-alanine. Grâce à ce mode d'action unique, il n'existe pas de résistance croisée avec d'autres antituberculeux.

La posologie usuelle est de 10 à 15 mg/kg par jour soit 500 à 750 mg/j en une à deux prises. Les capsules sont dosées à 250 mg.

Au plan pharmacocinétique, après administration orale, elle est rapidement absorbée par le tractus digestif. Elle doit être prise à jeun ou à distance des repas. Elle a une bonne distribution tissulaire, y compris dans le LCR avec des taux proches de 90% des taux sanguins. Soixante-dix pour cent de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines dans les 24 premières heures. Sa demi-vie est de 8 à 10 heures. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance inférieure à 30 ml/min), la posologie de la cyclosérine sera réduite à 250 mg/j ou 300 mg 3 fois par semaine.

L'introduction de ce médicament doit être progressive, d'abord à 250 mg/j pendant une semaine afin de surveiller l'apparition éventuelle d'effets secondaires. Ce traitement doit être surveillé par des dosages sanguins 15 jours après l'initiation du traitement, pour obtenir des taux résiduels inférieurs à 5 µg/ml et pour éviter les pics supérieurs à 30 µg/ml, plus fréquemment associés à une toxicité.

Les principaux effets secondaires sont essentiellement neuropsychiatriques (vertiges, céphalées, myoclonies, crises convulsives, somnolence, insomnie, nervosité, dépression, euphorie, logorrhée, excitation psychomotrice, confusion mentale, voire psychose aiguë ou raptus suicidaire). Ce traitement est évité en cas d'antécédent psychiatrique connu. En outre, la cyclosérine diminue les taux de calcium et de magnésium contribuant ainsi à la neurotoxicité. Il est recommandé d'associer à la prise de cyclosérine de la pyridoxine afin de limiter les effets secondaires. Fièvre, rash et arythmie cardiaque sont beaucoup plus rares [10, 53, 156, 157, 214].

IX.4.3.3. Linézolide

C'est le premier représentant d'une nouvelle classe d'antibiotique, les oxazolidinones, qui inhibent la phase d'initiation de la synthèse protéique bactérienne. Il est habituellement utilisé dans le traitement des infections à bactéries à Gram positif.

L'activité in vitro du linézolide vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* a été démontrée dans plusieurs études [3,42].

Les CMI du linézolide ont été mesurées avec des CMI 50 et 90 respectivement de 0,5 et 1 mg/l pour l'ensemble des souches testées [67]. Il garde une bonne activité pour les souches résistantes à au moins un antituberculeux.

Une étude expérimentale dans un modèle murin de tuberculose a montré une activité similaire des oxazolidinones à celle de l'isoniazide [63]. Dans quelques études cliniques, le linézolide a été utilisé avec succès en association à d'autres traitements pour des durées allant de 5 à 24 mois, dans des infections à *Mycobacterium tuberculosis* multirésistant. L'absence de recul sur de grandes séries incite à réserver cet antibiotique aux formes complexes, notamment ultrarésistantes.

La posologie est de 1200 mg/j en deux prises. Sur le plan pharmacocinétique, le linézolide est rapidement et complètement absorbé après l'administration orale avec une biodisponibilité de 100%. Il diffuse de façon importante dans le tissu pulmonaire et est retrouvé dans le LCR à des taux proches des concentrations plasmatiques. Il n'existe aucune métabolisation par le système enzymatique du cytochrome P450 ; aucune adaptation de posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Les principaux effets secondaires observés ont été des céphalées, de la diarrhée et des nausées. Fréquemment, on note une anémie réversible à la diminution du traitement à 600 mg/j, la toxicité hématologique étant temps- et dose-dépendante [63]. Les effets secondaires neurologiques observés sont des neuropathies périphériques et des névrites optiques avec récupération à l'arrêt du traitement parfois de façon incomplète, notamment en ce qui concerne les neuropathies périphériques. La diminution des doses à 600 mg/j n'empêche pas l'aggravation de la neuropathie. Des cas de pancréatite et d'acidose lactique ont été décrits [67,151].

IX.4.3.4. Thiacétazone

La thiacétazone est une thiocémicarbazone dont le spectre d'action est limité aux mycobactéries du complexe *tuberculosis* et à certaines mycobactéries atypiques. La thiacétazone a un effet bactériostatique lorsqu'elle est administrée par voie orale à la dose de 150 mg/j chez l'adulte. Sa CMI pour *Mycobacterium tuberculosis* in vitro est de 1mg/l. Après administration orale de la dose standard, le pic sérique de 1 à 3 mg/l est atteint en 4 à 5

heures. La demi-vie d'élimination de la thiacétazone est d'environ 12 heures. La thiacétazone est excrétée dans les urines, 20% à 30% sans transformation et le reste métabolisé. Ce médicament était encore utilisé en association à l'isoniazide et la streptomycine dans certains protocoles en Afrique au début des années 1990. Il a été abandonné depuis quelques années du fait notamment des épidermolyses graves survenant chez plus de 20% des patients infectés par le VIH. Parmi les autres effets secondaires, on note des hépatites, des aplasies médullaires, des manifestations d'intolérance digestive et une toxicité vestibulaire [10, 28,98].

IX.4.3.5. Antituberculeux mineurs

➤ **Clarithromycine** : Il a été démontré in vitro une très faible activité de la clarithromycine contre *Mycobacterium tuberculosis*. Si la concentration minimale inhibitrice est d'environ 16 mg/l, ce qui est largement plus haut que ce que l'on peut atteindre au niveau des concentrations tissulaires. Des études sur des modèles murins ont également été effectuées, retrouvant des résultats variés. La clarithromycine réduirait la mortalité de la souris ayant reçu une dose létale intraveineuse de *Mycobacterium tuberculosis* normosensible, mais n'a pas d'activité bactéricide ou bactériostatique démontrée [10].

➤ **Clofazimine** : La clofazimine est un dérivé de la phénazine. Elle a une action bactériostatique in vitro et in vivo contre *Mycobacterium leprae* et *Mycobacterium avium complex* et une faible activité in vitro contre *Mycobacterium tuberculosis* avec une efficacité clinique non prouvée. Néanmoins, certains auteurs ont rapporté des concentrations minimales inhibitrices inférieures ou égales à 1 µg/ml, concentrations tout à fait atteignables, notamment au niveau des macrophages dans des modèles murins.

Elle agit en se liant préférentiellement à l'ADN de la mycobactérie, ce qui inhibe sa réplication et sa croissance. À une dose orale de 300 mg, la clofazimine atteint un pic sérique de 1 µg/ml. Elle se distribue ensuite dans le système réticuloendothélial et les macrophages. Des concentrations élevées sont trouvées dans les ganglions mésentériques, le tissu adipeux, le foie, les poumons, la vésicule biliaire et la rate. Elle est éliminée en majorité dans les selles sous forme inchangée. Des métabolites colorés sont aussi détectés dans les urines.

Elle traverse le placenta et est retrouvée dans le lait. Sa demi-vie est d'environ 10 jours. Ses principaux effets secondaires sont gastro-intestinaux à type d'entérite éosinophilique, d'anorexie et de douleurs abdominales. Elle entraîne une pigmentation rouge de la cornée, de la rétine, de la peau et une ichtyose [10,214].

Elle se présente sous forme de capsules à 50 et 100 mg.

➤ **Métronidazole** : La capacité du métronidazole à inhiber la croissance du *Mycobacterium tuberculosis* a été testée in vitro et in vivo chez la souris à la dose de 15 mg/kg. Il a été démontré dans certaines études un faible, mais significative activité du métronidazole sur les bacilles dormants sous certaines conditions anaérobies [10, 21, 210].

Iona a montré une synergie d'action du métronidazole associé à la rifampicine sur les bacilles dormants non répliquants [89]. Cette association pourrait s'avérer intéressante pour le traitement des infections latentes, mais nécessite des études complémentaires.

➤ **Amoxicilline-acide clavulanique** : L'activité bactéricide in vitro de l'association amoxicilline-acide clavulanique, vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis*, a été démontrée dans quelques études. Certaines publications mentionnent des succès thérapeutiques dans des tuberculoses multirésistantes avec des protocoles incluant l'amoxicilline-acide clavulanique.

Des auteurs ont rapporté, sur une population de patients porteurs de tuberculose pulmonaire, une activité bactéricide précoce comparable à celle des fluoroquinolones et inférieure à celle de l'isoniazide. D'autres études ont infirmé cet aspect. La place de cette association, dans le traitement des tuberculoses multirésistantes, est à préciser dans d'autres essais [10, 31, 136].

IX.5. Schémas thérapeutiques

IX.5.1. Schémas thérapeutiques standards

Tous les traitements antituberculeux comportent une phase d'attaque (ou intensive) et une phase d'entretien.

De manière à standardiser les traitements, 2 catégories ont été définies :

- Catégorie 1 : traitements des *nouveaux* cas M+ ou M- et EP
- Catégorie 2 (régime de retraitement) : traitements des cas "*non nouveaux*" c'est-à-dire rechute, échec, reprise après abandon et autres.

IX.5.1.1. Catégorie 1 (6 mois)

2 HRZE / 4 HR ou 2 SHRZ / 4 HR

Le schéma de 2 HRZE / 4 HR est utilisé pour les nouveaux cas M+ ou M- et EP, à l'exception des cas de TB méningée ou de TB miliaire avec atteinte méningée, qui reçoivent 2 SHRZ / 4 HR.

La phase d'attaque dure 2 mois avec 4 antituberculeux (2 HRZE ou 2 SHRZ) et est prolongée d'un mois si les frottis de crachats restent positifs après 2 mois.

La phase d'entretien dure 4 mois avec 2 antituberculeux (H et R) [202].

IX.5.1.2. Catégorie 2 (8 mois)

2 SHRZE / 1 HRZE / 5 HRE

Ce schéma est utilisé uniquement pour traiter les rechutes, échec, reprise après abandon (= traitement après interruption) et autres.

Sa prescription est basée sur les résultats de la microscopie et/ou des antécédents de thérapie antituberculeuse.

La phase d'attaque dure 3 mois avec 5 antituberculeux (SHRZE) pendant 2 mois puis 4 antituberculeux (HRZE) le 3^e mois. Si les frottis de crachats restent positifs après 3 mois, la phase 1 HRZE est poursuivie un mois de plus.

La phase d'entretien dure 5 mois avec 3 antituberculeux (HRE).

Lorsque qu'un patient a reçu E en phase d'entretien lors de son précédent traitement de catégorie 1, Z doit être ajouté en phase d'entretien : 2 SHRZE / 1HRZE / 5 HRZE.

Pour les patients en « échec thérapeutique » après avoir suivi un traitement de catégorie 1, demander un antibiogramme chaque fois que possible pour confirmer une éventuelle résistance et adapter le traitement en conséquence. Le schéma de catégorie 2 est utilisé faute de mieux, lorsque les antibiogrammes ne sont pas disponibles [202].

IX.5.2. Autres schémas thérapeutiques

2 STH / 10 TH (ou 2 SHE / 10 HE ou 2 SHE / 10 TH)

En dehors de leur intérêt potentiel chez les patients ayant développé des effets indésirables, comme une hépatite induite par R ou Z, ces traitements de 12 mois ne sont plus pertinents.

2 SHR / 7 HR ou 2 HRE / 7 HR

Ces protocoles de 9 mois peuvent être utiles chez les patients ne tolérant pas Z [202].

X. PREVENTION

X.1. Prévention de la transmission dans les structures de soins

La prévention de la transmission de la TB repose, en général et avant tout, sur le diagnostic et le traitement précoce des patients contagieux, c'est-à-dire, les patients atteints de TB respiratoire (pulmonaire, bronchique et laryngée). Chez un patient sous traitement efficace, la contagiosité diminue très rapidement et peut être considérée comme nulle après 2 à 3 semaines de traitement.

Dans les structures de soins, il est nécessaire de mettre en œuvre d'autres mesures pour réduire le risque de transmission car le regroupement des patients tuberculeux contagieux d'une part, et de personnel de soins et patients réceptifs d'autre part (en particulier immunodéprimés), créent des conditions favorables à la survenue de TB nosocomiale [202].

➤ ISOLEMENT RESPIRATOIRE :

La transmission de bacilles tuberculeux se fait par voie aérienne, imposant des mesures de prévention. Elles doivent être appliquées au mieux pour limiter la propagation de la maladie. Tout malade suspect de tuberculose pulmonaire bacillifère doit être isolé en chambre

individuelle, porte fermée, après information explicite sur les raisons de cet isolement. Les sorties de la chambre doivent être limitées au strict minimum pour la nécessité de réalisation des examens indispensables. Le port d'un masque antiprojections, de type masque chirurgical, est avisé lors des déplacements du malade hors de la chambre. Le personnel soignant et les visiteurs doivent porter un masque de protection respiratoire FFP1 (selon la norme de classification européenne EN149) lors des soins et des visites auprès du malade. Les visites de sujets immunodéprimés doivent être évitées. Les mesures d'isolement respiratoire sont à maintenir jusqu'à l'obtention de signes objectifs d'amélioration clinique, et jusqu'à la disparition ou la nette réduction de la concentration de BAAR à l'examen direct des crachats. En cas de tuberculose multirésistante, il est nécessaire de renforcer toutes ces mesures de protection, dont le port d'un masque de protection respiratoire FFP2 (moindre fuite d'air sur les bords que la norme FFP1) et le prolongement de l'isolement respiratoire du patient [17].

X.2. Chimio prophylaxie

La prophylaxie de la tuberculose concerne deux situations différentes :

- la prophylaxie postexposition de sujets immunodéprimés ou particulièrement fragiles (nouveau-nés ou petits enfants exposés à un cas de tuberculose contagieuse par voie aérienne). Dans ces cas la notion d'une exposition documentée ou probable avec un patient source atteint de tuberculose respiratoire conduit à la prescription d'un traitement prophylactique afin d'éviter infection et maladie ;

- la prophylaxie de la maladie tuberculeuse chez un sujet dont l'infection tuberculeuse est documentée et chez qui le risque d'évolution vers la tuberculose maladie est important (infection récente, terrain à risque : petit enfant, immunodéprimé). Le traitement est alors celui de l'infection latente et répond à des critères définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Il repose sur l'isoniazide en monothérapie à la dose de 3 à 5 mg/kg pendant une durée de 9 mois. Les études internationales ont démontré une meilleure efficacité de 9 mois versus 6 mois mais l'absence d'avantage de 12 mois versus 9 mois, sauf chez les patients infectés par le VIH où la durée de 12 mois reste recommandée.

D'autres schémas sont possibles et reposent soit sur :

- l'association isoniazide (INH) + rifampicine pendant 3 mois dont l'efficacité a été démontrée comme équivalente à celle de l'INH seule 6 mois et dont l'observance est meilleure (méta-analyse). Ce schéma suppose une surveillance hépatique rapprochée, surtout en début de traitement. Elle permet de couvrir les situations où le bacille est résistant à l'isoniazide ;

- l'association rifampicine + pyrazinamide, théoriquement très intéressante, s'est révélée plus toxique et ne doit pas être proposée en première intention ;

- rifampicine seule 4 mois, en particulier pour les souches résistantes à l'INH [19].

X.3. Vaccination par le BCG

➤ Caractéristiques du vaccin

Le vaccin BCG dérive d'un isolat de *Mycobacterium bovis* qui a perdu sa virulence par atténuation au moyen de 230 passages sur pomme de terre biliée glycinée. La préparation initiale de Calmette et Guérin, mise au point en 1921, a été largement distribuée de par le monde et n'a été modifiée que dans ses méthodes et conditions de culture. Il en résulte cependant de grandes variations dans les caractéristiques des vaccins du marché actuel [23].

➤ Composition, présentation et voie d'administration

-Vaccin bactérien vivant atténué, pour injection intradermique stricte

-Poudre pour injection (vaccin lyophilisé), à dissoudre dans la totalité du solvant spécifique qui l'accompagne, en flacon multidoses [202].

➤ Posologie et schéma vaccinal

-Enfant : 0,05 ml dose unique, dès que possible après la naissance

-Si la vaccination a lieu après l'âge d'un an : 0,1 ml dose unique [202].

➤ Efficacité du vaccin

Les études publiées présentent des résultats divergents, avec une protection variant de 0% à 80%. Les enquêtes ayant montré une forte efficacité du BCG semblent moins controversées que celles ayant montré une efficacité faible ou nulle. Lorsqu'il est administré correctement, le BCG confère une protection probablement supérieure à 50%. Il est démontré

que le BCG à un effet protecteur contre les formes graves de la maladie, en particulier contre la méningite tuberculeuse et la tuberculose disséminée ou miliaire.

La vaccination par le BCG ne réduit pas la transmission de la tuberculose [202].

➤ **contre-indications**

Elles sont exceptionnelles et sont les suivantes :

- ❖ Contre-indications définitives : déficits immunitaires congénitaux ou acquis, notamment dus au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- ❖ Contre-indications temporaires : dermatoses en évolution [16].

➤ **Effets indésirables**

L'administration intradermique du BCG, délicate quel que soit l'âge du sujet, l'est particulièrement chez le nouveau-né et le nourrisson.

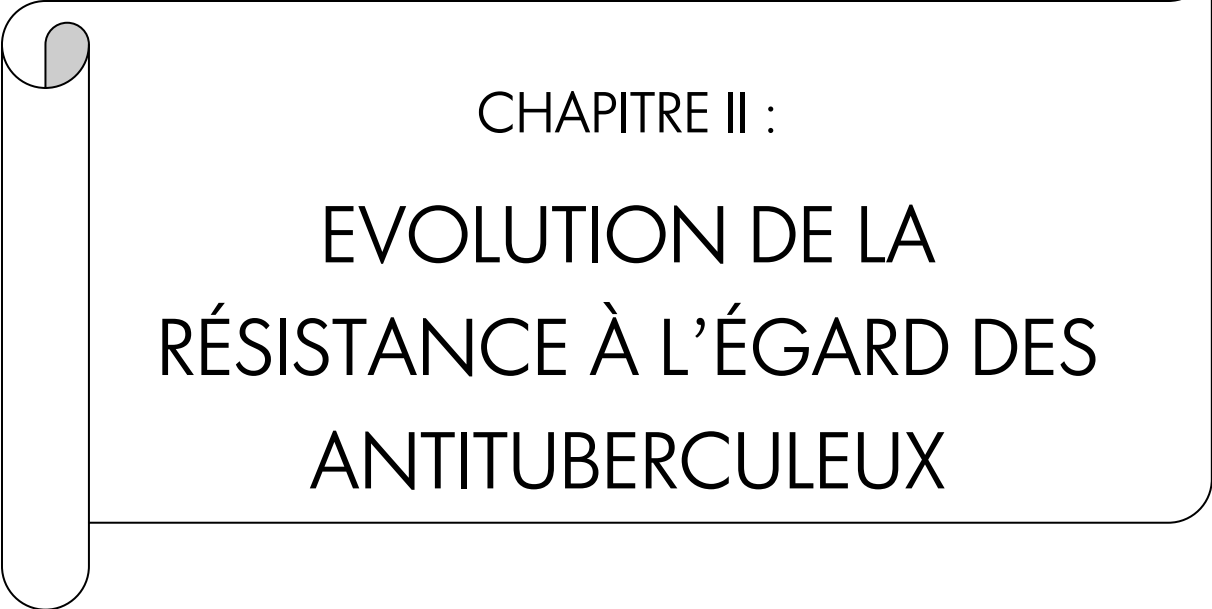
L'évolution normale de la lésion vaccinale consiste en l'apparition d'une papule au site de l'injection, qui disparaîtra au bout de quelques minutes. Dans les trois mois suivant la vaccination, il est habituel de retrouver une induration locale pouvant évoluer vers une ulcération de taille inférieure à 1 cm de diamètre et dont peut sourdre un écoulement pendant quelques semaines. La guérison survient au bout d'un à deux mois. L'application d'un pansement sec n'est pas nécessaire, sauf en cas d'ulcération ou d'écoulement. Les bains et douches pour la toilette sont possibles dès le jour de la vaccination [23].

Parmi les complications locales et locorégionales, on peut noter une ulcération au site de l'injection de taille supérieure à 1 cm, une adénite de taille supérieure à 1 cm de diamètre, évoluant parfois vers la caséification et la fistulisation.

Chez le sujet immunocompétent, les ulcérations locales post-BCG sont bien connues et surviendraient dans 1 à 2% des cas (avec ou sans adénite satellite). Leur évolution peut se prolonger sur plusieurs mois, mais elles finissent par guérir sans séquelles, si ce n'est la cicatrice.

Parmi les réactions systémiques, des ostéites et des «bécégites infectieuses généralisées» ont été très rarement rapportées. Traditionnellement observée chez les enfants présentant un déficit immunitaire sévère, la bécégite généralisée a été signalée de deux à cinq fois pour un million de vaccinés.

Deux cas de méningite ont été rapportés dans le monde [23].



CHAPITRE II :

EVOLUTION DE LA
RÉSISTANCE À L'ÉGARD DES
ANTITUBERCULEUX

La résistance aux antituberculeux n'est pas un phénomène récent, les souches résistantes à la streptomycine sont apparues très rapidement après l'introduction de cet antibiotique dans le traitement de la tuberculose. La résistance est due à des mutations chromosomiques spontanées avec une fréquence variable selon les antibiotiques (tableau V D), elle est non transférable d'une souche à une autre. Ces mutations portent soit sur les gènes de structure de la cible (rifampicine, aminosides) soit sur le gène codant pour l'enzyme activatrice des prodrogues (INH, pyrazinamide). La fréquence de mutation, calculée par la proportion de mutants résistants au sein d'une population bactérienne sensible ou «sauvages», varie selon l'antibiotique, et, si elle est de 10^{-5} pour l'INH, 10^{-8} pour la rifampicine, elle est de 10^{-2} pour la cyclosérine et 10^{-3} pour les thioamides. Dans le cas de souches résistantes à plusieurs antibiotiques, chaque résistance est acquise indépendamment, le plus souvent en fonction des antibiotiques utilisés.

Tableau VI: Principales propriétés et mécanismes de résistance aux antituberculeux [220]

ATB	CMI mg/L	Site d'action	Activité	Gènes impliqués dans la résistance	Proportion mutants R	Fonction du gène
INH	0,02-0,2	Acides mycoliques	Bactéricide	katG inhA	10 ⁻⁵	Catalase peroxydase Inhibition de la protéine inhA
RMP	0,05-1	Synthèse protéique	Bactéricide	rpoB	10 ⁻⁷	Sous-unité β de l' ARN polymérase
PZN	16-50		Bactéricide	pncA		Nicotinamidase/ pyrazinamidase
E	1-5	Arabinogalactane	Bactériostatique	embB	10 ⁻⁶	Arabinosyl transférase
S	2-8	Synthèse protéique	Bactéricide	rpsL rrs gidB	10 ⁻⁶	Protéine ribosomale 16S ARNr 16S ARNr méthyltransférase
Am Km	2-4	Synthèse protéique	Bactéricide	rrs	10 ⁻⁶	ARNr 16S
Cm		Synthèse protéique	Bactéricide	tlyA		Méthyltransférase
FQ	0,5-2,5	DNA gyrase	Bactéricide	gyrA gyrB	10 ⁻⁷	ADN gyrase : Sous unités A et B
Eto Th	2,5-10	Acides mycoliques	Bactéricide	etaA/ethA	10 ⁻³	Mono-oxygénases
Cs		Peptidoglycane	Bactériostatique	alrA / ddl	10 ⁻²	D-alanine racemase / ligase
PAS	1-8	Acide folique métabolisme du fer ?	Bactéricide	thyA	10 ⁻⁵	Thymidylate synthétase

ATB : Antibiotique; R : Résistants ; INH : Isoniazide; RMP : Rifampicine; PZN : Pyrazinamide; E : Ethambutol; S : Streptomycine; Am : Amikacine; Km : Kanamycine; Cm : Capréomycine; FQ : Fluoroquinolone; Eto : Ethionamide; Th : Thiacétazone; Cs : Cyclosérine; PAS : Acide para-aminosalicylique; CMI : concentration minimale inhibitrice.

I. DEFINITIONS

I.1. résistance bactérienne à un antibiotique

La « résistance à un antibiotique » est un caractère phénotypique caractérisant la capacité d'une bactérie à survivre (et à se multiplier), en présence de cet antibiotique, à une concentration qui est habituellement bactéricide ou bactériostatique. La résistance d'une bactérie à un antibiotique entraîne la perte d'efficacité de ce médicament lors du traitement d'une infection causée par cette bactérie. Cette situation nécessite l'adaptation du traitement [223].

I.2. Résistance primaire

On parle primaire lorsqu'une résistance est constatée chez un patient n'ayant jamais reçu de traitement antituberculeux. Le patient a été infecté par un patient porteur d'une souche déjà résistante aux antituberculeux (c'est-à-dire par un patient présentant une résistance secondaire).

Les résistances primaires touchent le plus souvent les antituberculeux les plus largement distribués, comme l'isoniazide et la streptomycine.

Les taux de résistance primaire augmentent classiquement lorsque la résistance secondaire est déjà importante et que les conditions sont favorables à la transmission de la TB (surpeuplement, recherche de cas insuffisante, absence d'isolement des patients) [202].

I.3. Résistance secondaire ou acquise

Résistance d'une souche de *M. tuberculosis* chez un patient traité avec des antituberculeux pendant un mois ou plus. La résistance acquise est la conséquence de la sélection de mutants résistants aux antibiotiques lors de traitements mal conçus, mal surveillés ou mal suivis et ce quelle que soit la raison [40].

I.4. Résistance de haut et bas niveau à l'isoniazide

Le germe est sensible à l'isoniazide lorsque la concentration minimale inhibitrice (CMI) est inférieure ou égale à 0,1 mg/l. La résistance à l'isoniazide est définie par des CMI supérieures ou égales à 1 mg/l. Entre les deux, la résistance est dite de bas niveau.

L'isoniazide peut être utilisé, mais son efficacité n'est probablement pas aussi importante et ce médicament devient mineur dans le protocole thérapeutique [65].

I.5. Multirésistance (MDR= « multi drug resistant »)

Une mycobactérie est dite « multirésistante » si son profil associe une résistance à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine, quels que soient les résultats pour les autres antibiotiques.

On classe, dans les multirésistants, les bacilles résistants de bas niveau à l'isoniazide. Dans la plupart des cohortes publiées, le niveau de résistance n'est pas mentionné. Cela explique peut être l'efficacité paradoxale de l'isoniazide retrouvé dans certaines études [65].

I.6. Polyrésistance

Elle est définie par la résistance à plusieurs antibiotiques à l'exclusion de l'association isoniazide-rifampicine [65].

I.7. Résistance extensive (XDR = « extensive second-line drug resistance ») ou ultrarésistance

Plusieurs définitions ont été données. Celle qui s'applique maintenant au niveau international a été révisée par l'OMS en octobre 2006. Il s'agit des souches à la fois résistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones et à un injectable parmi : amikacine, kanamycine, capréomycine [65].

II. EPIDEMIOLOGIE

II.1. Situation dans le monde

Les différentes études coordonnées par l'OMS et l'Union internationale de lutte contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR ou IUATLD) montrent que le problème des souches résistantes est ubiquitaire dans le monde. On note une explosion du nombre de cas dans les pays où les médicaments peuvent être disponibles, mais où le système de soins ne garantit pas un accès à l'ensemble du traitement, favorisant ainsi des schémas partiels.

Parmi les nouveaux cas de tuberculose, 10,2% des souches sont résistantes à un médicament. L'écart va de 0% en Andorre, Islande et Malte à 57,1% au Kazakhstan. Les

résistances les plus fréquentes concernent l'isoniazide (5,9%) et la streptomycine (6,3%). La prévalence de la multirésistance est de 1% [226].

Parmi les cas déjà traités, la prévalence de la résistance à un médicament est de 18,6% et celle des multirésistances est de 6,9% (Figure 6, 7).

L'incidence mondiale de la multirésistance est estimée en 2008 à 440 000, un tiers d'entre elles étant aujourd'hui décédées.

Le rapport Multidrug and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (M/XDR-TB): 2010 Global Report on Surveillance and Response présente des données provenant de 114 pays. Il souligne que, d'après les estimations, près de la moitié des cas de tuberculose-MR surviennent en Chine et en Inde. Les estimations portent à 69.000 le nombre des nouveaux cas en Afrique [226].

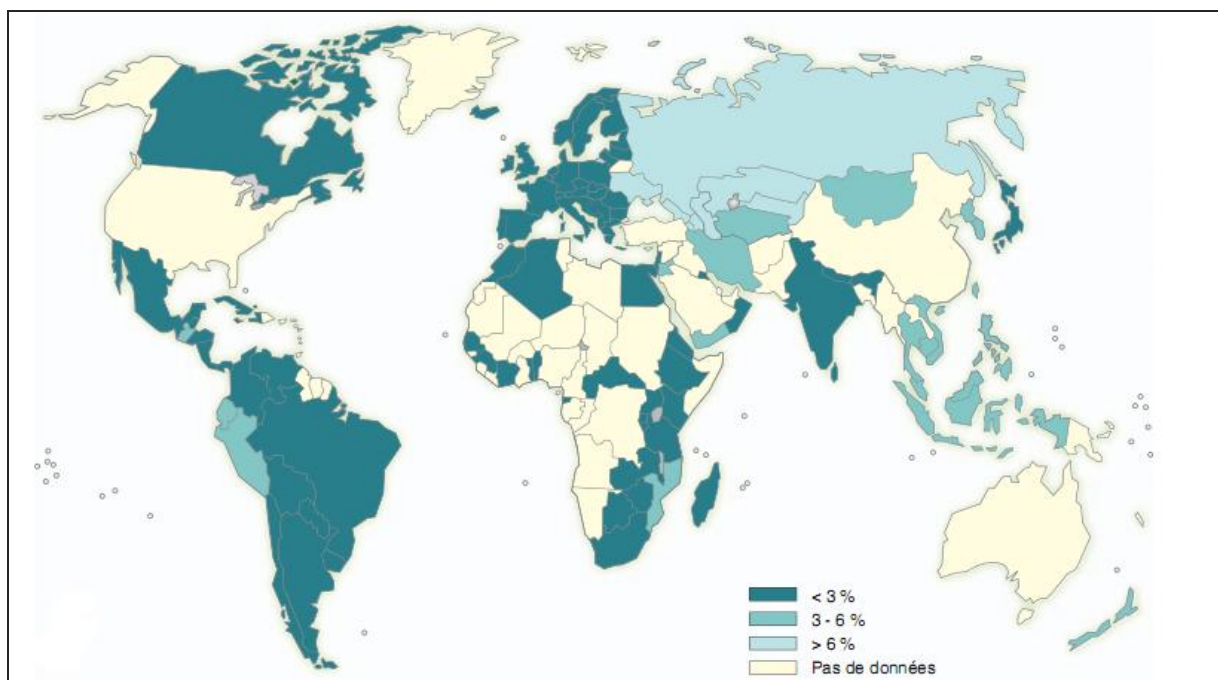


Figure 6: Prévalence des tuberculoses multirésistantes parmi les nouveaux cas de 1994-2008 (OMS).

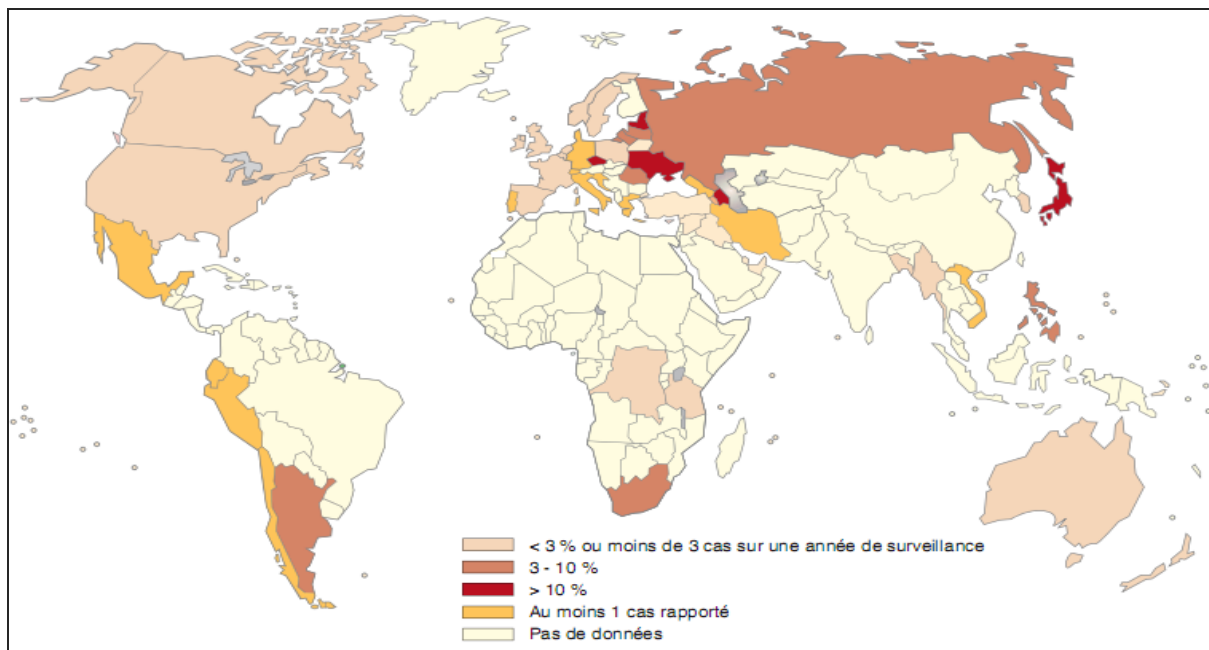


Figure 7 : Résistance extensive (XDR) pour la tuberculose en 2008 (OMS).

Le rapport explore également le lien existant entre le VIH et la tuberculose-MR et constate que la tuberculose pharmacorésistante affectant les personnes vivant avec le VIH a été largement notifiée dans certains établissements comme les hôpitaux. Il indique en outre que dans trois pays d'Europe de l'Est (l'Estonie, la Lettonie et la République de Moldova), les patients tuberculeux qui sont aussi infectés par le VIH s'avèrent présenter un risque accru de développer une tuberculose multirésistante, par rapport aux tuberculeux ne vivant pas avec le VIH. Des recherches menées en Lituanie, en Ukraine et au Mozambique arrivent aux mêmes conclusions. Il faudrait conduire d'autres recherches pour savoir avec certitude si ces résultats pourraient s'appliquer à l'échelle mondiale. Le rapport constate qu'aucune donnée n'a été reçue de la part des pays les plus touchés par le VIH [226].

Le phénomène semble s'amplifier à la faveur de l'utilisation des substances de deuxième ligne. Même dans les pays comme les États-Unis où la prévalence de la MDR diminue de manière significative, la proportion de XDR augmente, témoignant d'un besoin urgent de prise en charge adaptée [226].

II.2. Situation en Europe

Des données de résistance étaient disponibles pour 25 pays en 2008, représentant un total de 28 295 cas (66,3% des cas de culture positive). La proportion de souches résistantes à au moins un antituberculeux était de 15,3% (n= 4 343) et il y avait 6% de souches MDR (résistance primaire ou retraitement). Les états baltes (Lettonie, Lituanie et Estonie) et la Roumanie avaient les pourcentages les plus élevés (15,6%, 17,1%, 21,3% et 14,7% respectivement). La proportion de souches MDR parmi les nouveaux cas était globalement de 2,8%, allant de 0 à 25% avec là encore un maximum pour les pays baltes (de 9,0 à 15,4%) et l'Islande (25%, un seul cas). En ce qui concerne la résistance secondaire, constatée lors d'un retraitement, la proportion globale de souches MDR représentait 23,2% avec toujours un maximum pour les pays baltes (31,9% à 45,5%), Chypre (33,3%, un seul cas) et la Roumanie (27,2%) [51].

Seuls 13 pays ont pu fournir des données concernant les antituberculeux de 2ème ligne : parmi les 1 122 souches MDR rapportées par ces pays en 2007, 68 étaient XDR (6,1%). En 2008, la proportion atteignait 7,3% (90 souches). La Lituanie déclarait 19 cas (contre 6 en 2007) et la Roumanie 54 [51].

Ces données soulignent deux points importants concernant la résistance de *M.tuberculosis* en Europe : le recueil de données de résistance est incomplet et suboptimal (34,4% des cas notifiés en 2008) ce qui s'explique notamment par un taux de culture faible (57,5%) et sous-entend une certaine faiblesse des programmes de lutte contre l'infection. D'autre part, cette résistance reste une menace en Europe en particulier en Estonie, Lettonie, Lituanie et Roumanie. L'augmentation globale de 32,4% constatée pour les souches XDR peut s'expliquer par l'amélioration du recueil de données, mais également par un véritable accroissement du phénomène [51].

II.3. Situation en Afrique

En Afrique, on observe un faible pourcentage de tuberculose MR parmi les nouveaux cas de tuberculose, par comparaison avec des régions comme l'Europe de l'Est et l'Asie centrale, du fait, en partie, de la capacité limitée des laboratoires à mener des enquêtes sur la pharmacorésistance. Les dernières estimations en date de l'OMS donnent 69 000 cas de

tuberculose MR apparus en 2008 en Afrique. Des rapports antérieurs ont trouvé des taux élevés de mortalité chez les personnes vivant avec le VIH et souffrant d'une forme de tuberculose multirésistant (MR) ou ultrarésistant (UR). Au KwaZulu Natal, en Afrique du Sud, une flambée de tuberculose UR a tué 52 des 53 patients en l'espace de trois semaines, la plupart d'entre eux étant séropositifs [227].

II.4. Situation au Maroc

Une étude nationale est menée en 2004 par le laboratoire national de référence de la tuberculose dans 30 provinces et sur 1300 patients ; cette étude a révélé une résistance primaire et secondaire des souches de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux (Tableau VII) :

Tableau VII : Etat de la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine au Maroc en 2004

Résistance	Nombre de souches testées	% de résistance	
		Au moins 1 antibiotique	INH + RMP
Primaire	1000	7	0,7
Secondaire	300	20,4	12,2

L'état de la prévalence de la résistance au Maroc montre la réalité du problème et fait apparaître que les souches multirésistantes ne sont pas rares. Elles compromettent l'efficacité du traitement standard et celle des programmes de lutte antituberculeuse en prolongeant la période de contagiosité du malade porteur de ces souches, source probable de dissémination.

III. CAUSES DE LA PHARMACORESISTANCE

Elle a pour principale cause le fait de ne pas arriver à assurer un traitement correct à chaque malade atteint de tuberculose. Les programmes en sont souvent responsables s'ils existent.

III.1. Une mauvaise observation du traitement et le suivi insuffisant des malades [56,149]

L'observation est la disposition du patient à suivre les prescriptions médicales, nécessaire à la maîtrise individuelle et à la maîtrise collective. Elle concerne en théorie, l'accomplissement de toutes les mesures médicales imposées par le contrôle préventif et thérapeutique. La mauvaise observance, contribue de manière importante à un faible taux de guérison. Un traitement incomplet peut aboutir à des malades porteurs d'une tuberculose chronique, qui continuent à transmettre l'infection et aussi conduire au développement de souches résistantes de bacilles tuberculeux.

Une fois que les symptômes s'atténuent les malades éprouvent des difficultés à poursuivre le traitement à cause :

- La longue durée du traitement.
- La mauvaise supervision du traitement et la mauvaise information des patients sur la maladie et sur le traitement.
- Les problèmes d'approvisionnements des médicaments.
- Les problèmes de distance entre le domicile du patient et le centre de santé.
- L'accueil des patients : l'attente, faible motivation des soignants
- Le coût indirect : transport, nourriture...
- Autres : intolérance aux médicaments, travail
- Ennui, dépression et désespoir : manque d'activités structurées aux patients et des thérapies de groupe.
- Etre témoin de la mort d'autre tuberculeux...

Les différents éléments permettant d'obtenir une bonne observance : [11]

- ✓ La qualité technique et humaine de la prise en charge des malades doit être optimale.

- ✓ L'information du malade sur sa maladie et son traitement : fournir aux patients des matériels et programmes éducatifs adaptés.
- ✓ Système de motivation : établissement de relations de confiance avec le personnel, offrir des encouragements et des récompenses lorsque le traitement a été mené à son terme.
- ✓ Les protocoles de traitement les plus courts doivent être utilisés : Chimiothérapie de courte durée.
- ✓ Il est impératif de distribuer quotidiennement les médicaments et d'observer directement leur prise durant la phase initiale du traitement pour habituer le malade à la prise régulière du traitement, surveiller l'apparition d'éventuels effets secondaires, éviter le risque de rechute en cas d'abandon ultérieur ou développement de résistance.
- ✓ Lorsque la distribution ne se fait pas chaque jour, la surveillance se fait par contrôle à domicile d'un échantillon représentatif des patients en vérifiant que le nombre de comprimés qu'ils possèdent correspondent bien au traitement en cours, ou le dosage de l'isoniazide dans les urines (coûteux, rarement réalisable).
- ✓ UICTMR et OMS recommandent la stratégie DOTS : le traitement directement observé de courte durée, au cours de la quelle les médicaments sont donnés au patient avec observation directe de leur prise, et le protocole d'administration est raccourci. La stratégie DOTS inclut un traitement standardisé sous supervision direct, la fourniture fiable de médicaments de bonne qualité ainsi que d'équipements et de réactifs, une surveillance, et une supervision étroite, et soutien politique au plus haut niveau. Dans les pays où la politique « DOTS » fonctionne bien, la détection des cas et les taux de succès de traitement augmentent généralement. Des bénéfices importants ont été obtenus dans un petit nombre dit « haute charge tuberculeuse », mais le progrès de la mise en place de cette stratégie est long et des problèmes majeurs apparaissent lorsque surviennent les guerres, externes ou internes.

III.2. Les erreurs médicales et prescriptions incorrectes de schémas thérapeutiques [194]

- ❖ La prescription d'une chimiothérapie inadaptée dans un cas de tuberculose pulmonaire multibacillaire.
- ❖ L'addition d'autre médicament en cas d'échec ou encore lorsque le malade rechute se fait sans recours aux antibiogrammes.

III.3. Les erreurs de la gestion, de l'approvisionnement et la distribution de médicaments [36, 55, 148]

L'un des éléments important de la stratégie de lutte contre la tuberculose est la certitude d'un approvisionnement régulier, cette stratégie peut être mise en danger par :

- Une mauvaise estimation des besoins en médicament.
- Une mauvaise gestion du stockage et la distribution des médicaments.
- Un manque de financement adéquat.

III.4. Infection par le VIH [52, 54, 72, 134, 135]

Depuis 1993, la classification internationale intègre dans le cadre du SIDA tout patient séropositif ayant une tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire.

L'apparition d'une tuberculose chez un sujet séropositif au VIH donne lieu à l'émergence de formes fortement contagieuses est positif dans 50%. Le risque est donc très important pour l'entourage (familiale et soignant).

Chez ces mêmes patients, il est plus fréquent que les souches BK aient fait l'acquisition d'un phénomène de multirésistance (Sud-Est asiatique, Afrique noire, pays membres de l'ex-URSS, et certains secteurs des Etats-Unis).

Dans le monde on estime que seize millions de personnes sont infectées par le VIH, et que le nombre de co-infectés par le couple représente 5 à 6 millions d'individus.

Aujourd'hui la tuberculose est la complication infectieuse la plus commune, et la cause de décès la plus fréquente des patients infectés par le VIH. *Mycobacterium tuberculosis* et le VIH forment donc réellement un « duo maudit », chacun aggravent et accélèrent la progression de l'autre.

IV. Mécanisme de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux

IV.1. Isoniazide (INH)

➤ Mode d'action :

Dérivé de l'acide isonicotinique, son activité a été découverte en 1952. Antituberculeux bactéricide, il inhibe la synthèse de la paroi bactérienne par deux mécanismes : 1. action sur la catalase peroxydase codée par gène *katG*, l'oxydation de l'INH par cet enzyme aboutit à la formation d'un métabolite actif entraînant la mort cellulaire ; 2. inhibition de la synthèse de la protéine *inhA* codée par le gène *inhA*. Cette protéine joue un rôle important dans la synthèse des acides mycoliques à longue chaîne (système FASII) [92].

➤ Mécanisme de résistance :

La résistance à l'INH survient plus fréquemment que celles qui concernent la plupart des médicaments antituberculeux ; in vitro, sa fréquence est de 1 sur 10^{5-6} bacilles [213]. Les isolats cliniques de *M.tuberculosis* résistant à l'INH perdent souvent les enzymes catalase et peroxydase [125] codées par le *katG*, particulièrement dans les souches de résistance élevée (CMI > 5 µg/ml) [213]. Les souches à résistance peu élevée (CMI < 1 µg/ml) possèdent encore souvent l'activité catalasique [213]. La mutation dans *katG* est le mécanisme principal de la résistance à l'INH [78,221]. La mutation S315T dans *katG* est la mutation la plus courante dans les souches résistantes à l'INH, et se rencontre dans 50% à 95% des isolats cliniques résistants à l'INH [78,219]. La résistance à l'INH peut également survenir par suite de mutations dans la région promoteur de l'opéron *mabA/inhA*, en provoquant une surexpression de l'InhA ou par des mutations au niveau du site actif de l'InhA, en réduisant l'affinité de l'InhA pour le dérivé INH- nicotinamide adénine di-nucléotide (NAD) [9,173]. Les mutations dans *InhA* ou dans sa région promoteur sont habituellement associées avec une résistance de faible niveau (CMI = 0,2–1 µg/ml) et sont moins fréquentes que les mutations du *katG* [78,219]. Dans *M. tuberculosis* résistant à l'INH et présentant des mutations *inhA*, on pourrait trouver des mutations supplémentaires de *katG* qui conféreraient des niveaux plus élevés de résistance à l'INH [81]. Les mutations dans *inhA* ne se contentent pas de provoquer la résistance à l'INH, mais

confèrent également une résistance croisée à l'égard du médicament structurellement proche, l'éthionamide (ETH) [9]. Dans les souches résistantes à l'INH et négatives pour KatG, les mutations dans la région promoteur de *ahpC*, codant une alkyl hydroperoxyde réductase, entraînant une expression accrue de l'enzyme, ont été observées pour compenser la perte de la catalase-peroxydase dans de telles souches [48,185]. Une surexpression de AphC ne semble pas provoquer une résistance significative à l'INH [82].

Environ 10% à 25% des souches dont le niveau de résistance à l'INH est faible ne comportent de mutations ni dans *katG*, ni dans *inhA*; [78] la résistance pourrait être liée à un ou à plusieurs nouveaux mécanismes de résistance. On a démontré récemment que des mutations dans *mshA*, qui code une enzyme impliquée dans la biosynthèse du mycothiol, pourraient conférer une résistance à l'INH et à l'ETH dans les souches de *M. tuberculosis* in vitro, [205] mais leur rôle dans la résistance clinique reste à démontrer.

IV.2. Rifampicine (RMP)

o Mode d'action :

La rifampicine découverte en 1964 est un dérivé de la rifamycine SV, son effet bactéricide est dû à l'arrêt de la synthèse protéique par sa fixation sur la sous-unité β de l'ARN polymérase [92].

o Mécanisme de résistance :

La résistance est liée à des mutations du gène *rpoB* codant la sous-unité β de l'ARN polymérase. Ces mutations se trouvent dans une région 81 pb du gène, les mutations en position 531, 526 et 516 sont les plus fréquentes et donnent une résistance de haut niveau (CMI > 32 $\mu\text{g/ml}$), celle-ci est croisée pour toutes les rifamycines. Des mutations spécifiques en 511, 516, 518 et 522 sont associées à un bas niveau de résistance et dans ce cas la souche peut être sensible à la rifabutine [220]. Les mutations connues représentent environ 95% des souches résistantes. D'autre part, Piddock [158] a montré qu'il pouvait exister un système d'efflux, mais qui s'exprimait à bas niveau.

IV.3. Pyrazinamide (PZN)

➤ Mode d'action :

Comme l'INH, le pyrazinamide est un dérivé du nicotinamide et une prodrogue qui nécessite son activation par une pyrazinamidase codée par le gène *pncA*. Le résultat est une accumulation d'acide pyrazinoïque qui est la forme active sur les bacilles « semi-dormants » dans un environnement à pH acide. Son mode d'action est encore mal connu, la cible pourrait être le complexe FAS-I impliqué dans la synthèse des acides gras à courte chaîne, mais Zhang [224] a démontré que l'acide pyrazinoïque avait en plus une action sur le potentiel membranaire et inhibait les fonctions de transfert de la membrane.

➤ Mécanisme de résistance :

Les mutations du gène *pncA* codant la pyrazinamidase serait le mécanisme principal de la résistance au pyrazinamide [181]. Ces mutations sont très variées, incluant substitutions, délétions et insertions de nucléotides mais n'expliquent pas toutes les résistances, on peut supposer qu'il existe d'autres mécanismes tels qu'une modification de la cible ou un efflux. D'autre part, la difficulté des tests phénotypiques pour rechercher la résistance explique peut être aussi le manque de corrélation avec la biologie moléculaire.

IV.4. Ethambutol

❖ Mode d'action :

C'est un dérivé de l'éthylène diamine, il inhibe la synthèse des acides mycoliques. La cible est une arabinosyl transférase, enzyme intervenant dans la liaison de l'arabinogalactane [92].

❖ Mécanisme de résistance :

La mutation est liée à des mutations du gène *embB* et occasionnellement *embC*. D'autres mutations sont situées en amont de l'opéron *embABC*. Il a été montré [176] que le niveau de résistance était très différent selon l'acide aminé substitué. Cependant, 35% des souches résistantes à bas niveau (CMI < 10 µg/ml) n'ont pas de mutation, ce qui suggère qu'il existe d'autres mécanismes de résistance.

IV.5. Aminoglycosides

La streptomycine (SM) est un antibiotique du type aminoglycoside actif contre toute une série d'espèces bactériennes, y compris *M. tuberculosis*. La SM détruit activement les bacilles en multiplication à des CMI de 2 à 4 µg/ml, [80] mais est inactive contre les bacilles « dormants » ou intracellulaires [127]. La SM inhibe la synthèse protéique en se liant à la sous-unité 30S du ribosome bactérien, ce qui entraîne une lecture erronée du message de l'ARNm au cours de la translation [43]. Les sites d'action de la SM sont la sous-unité 30S du ribosome au niveau de la protéine ribosomiale S12 ainsi que le 16S ARNr. La résistance à la SM est provoquée par des mutations dans la protéine S12 encodée par le gène *rpsL* et dans le 16S ARNr encodé par le gène *rrs* [61]. Les mutations de *rpsL* et de *rrs* sont les mécanismes principaux de la résistance à la SM, rendant compte respectivement de 50% et de 20% des souches résistantes à la SM [61,137]. La mutation la plus courante dans *rpsL* est une substitution dans le codon 43 de la lysine en arginine, ce qui cause une résistance de haut niveau à l'égard de la SM. La mutation dans le codon 88 est également courante [61,137]. Des mutations du gène *rrs* surviennent dans les boucles du 16S ARNr et sont regroupées en grappes dans deux régions autour des nucléotides 530 et 915 [61,137]. Les souches de *M. tuberculosis* SM-dépendantes et SM-résistantes semblent causées par une insertion « C » dans la boucle 530 [86]. Toutefois, environ 20% à 30% des souches résistantes à la SM et dont le niveau de résistance est faible (CMI < 32 µg/ml) ne comportent pas de mutations dans *rpsL* ou *rrs*, [37] ce qui suggère la présence d'un ou de plusieurs autres mécanismes de résistance. Récemment, on a noté qu'une mutation dans *gidB*, codant une 7-méthyl guanosine (m(7)G) méthyltransférase conservée spécifique pour 16S ARNr, a été la cause d'une résistance de faible niveau à la SM dans 33% des isolats résistants de *M. tuberculosis* [147]. Une étude subséquente a montré qu'alors que la modification de L16R est un polymorphisme non impliqué dans la résistance à la SM, d'autres mutations dans *gidB* semblent être impliquées dans la résistance de faible niveau à la SM [192]. En outre, certaines résistances de faible niveau à la SM semblent causées par un efflux accru puisque les inhibiteurs de la pompe à efflux ont provoqué une sensibilité accrue à l'égard de la SM ; toutefois le mécanisme exact reste à identifier [192].

La kanamycine (KM) et son dérivé l'amikacine (AMK) sont également des inhibiteurs de la synthèse protéique qui modifient la structure ribosomiale au niveau de la 16S ARNr [2,195]. Les mutations en position 1400 de 16S ARNr (*rrs*) sont en association avec une résistance de haut niveau à l'égard de la KM et de l'AMK [2,195]. La capréomycine (CPM) est un antibiotique du type polypeptide. Il a été démontré qu'un gène appelé *thyA* codant la méthyl transférase de l'ARNr est impliqué dans la résistance à la CPM [121]. La méthyl transférase de l'ARNr modifie le nucléotide C1409 dans l'hélice 44 de 16S ARNr et le nucléotide C1920 dans l'hélice 69 de 23S ARNr [96]. Divers types de résistance croisée peuvent s'observer entre KM, AMK, CPM ou viomycine (VM) [213]. Les mutants résistants à la CPM et à la VM pourraient être porteurs des mutations *thyA*, C1402T, ou G1484T *rrs*, alors qu'une mutation A1401G *rrs* existerait dans les mutants résistants à la CPM mais non à la VM [120]. Une mutation A1401G pourraient provoquer une résistance à la KM et à la CPM mais non à la VM [120]. Dans les mutants résistants à la CPM, KM et VM, il pourrait y avoir dans le gène *rrs* soit une mutation C1402T, soit une mutation G1484T [120]. Des mutations multiples peuvent survenir dans le gène *rrs* dans une seule souche, ce qui lui conférerait une résistance croisée pour ces divers agents [120]. Les souches résistantes à la SM sont habituellement encore sensibles à la KM et à l'AMK.

IV.6. Fluoroquinolones

➤ Mode d'action :

Plusieurs molécules de cette classe (ofloxacin, lévofloxacin, moxifloxacin) ont une action sur *M. tuberculosis*, elles inhibent la réplication de l'ADN en agissant sur les topoisomérases de type II impliquées dans le surenroulement de l'ADN [94].

➤ Mécanisme de résistance :

La résistance acquise est due dans la majorité des cas à une mutation du gène *gyrA*, dans le domaine QRDR, de nombreux codons sont concernés. De façon beaucoup plus rare, il a été décrit des mutations sur le gène *gyrB*. En général, le haut niveau de résistance nécessite les mutations concomitantes sur *gyrA* et *gyrB*. Récemment, un nouveau mécanisme de résistance lié à MfpA a été identifié. Les résistances pour lesquelles aucune mutation n'est mise en évidence pourraient être liées à une imperméabilité ou un efflux [117].

IV.7. Ethionamide / thiacétazone [92]

o Mode d'action :

L'éthionamide est un analogue structural de l'isoniazide, il agit sur la synthèse des acides mycoliques.

o Mécanisme de résistance :

Ethionamide et thiacétazone, la résistance est due à des mutations sur les gènes *etaA* et *ethA*, la mutation sur *inhA* confère une résistance à l'INH mais aussi à l'éthionamide.

IV.8. La cyclosérine

✓ Mode d'action :

Elle possède une action bactériostatique par inhibition compétitive de l'alanine racemase (*Alr*) et de la D-alanine ligase (*Ddl*) nécessaire à l'élaboration du peptidoglycane [92].

✓ Mécanisme de résistance :

Le mécanisme de la résistance implique la surexpression des gènes *alrA* et *ddl* codant respectivement pour la D-alanine racémase et D-alanine ligase [59].

IV.9. L'acide para-aminosalicylique

➤ Mode d'action :

Analogue structural de l'acide para-aminobenzoïque, c'est un inhibiteur de l'acide folique. Il inhibe la dihydropteroate synthétase, enzyme responsable de l'incorporation de l'acide para-amino benzoïque dans l'acide dihydropteroïque, précurseur de l'acide folique. Il pourrait aussi inhiber la synthèse des mycobactines qui sont des chélateurs du fer [92].

➤ Mécanisme de résistance :

La résistance est due à une mutation du gène *thyA* codant pour thymidilate synthétase qui intervient dans le niveau intracellulaire des folates [168].

V. LES METHODES D'ETUDE DE LA SENSIBILITE AUX ANTITUBERCULEUX

Les bacilles de la tuberculose (*M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.africanum*) constituent la majorité des souches isolées dans un laboratoire de routine. L'étude de la sensibilité aux antituberculeux de première intention, méthode bien standardisée et corrélée aux résultats des études cliniques.

La résistance acquise aux antibiotiques chez *M.tuberculosis* est toujours liée à des mutations de gènes chromosomiques. Dans une population bactérienne, il existe spontanément des bactéries mutantes résistantes à chacun des antituberculeux. Cette proportion de mutants résistants pour les souches dites « sauvages » varie de $1/10^5$ pour l'isoniazide à $1/10^7$ pour la rifampicine. Au sein d'une caverne tuberculeuse qui contient 10^7 bacilles, il y a, naturellement avant traitement, 100 à 1000 bacilles résistants à l'isoniazide et 1 résistant à la rifampicine. La survenue de chaque mutation étant indépendante, l'association de deux antibiotiques, comme l'isoniazide et la rifampicine, empêche la sélection de mutants résistants. La proportion de mutants résistants présents dans une culture est comparée à une proportion critique (1 ou 10% selon les antibiotiques) définie par l'étude des échecs cliniques. La réalisation d'un antibiogramme doit donc être systématique pour toute souche de mycobactéries de la tuberculose isolée initialement chez un patient et également pour toute souche isolée après trois mois de traitement. Les antibiotiques à éprouver d'emblée sont : isoniazide, rifampicine et éthambutol. En cas de rechute ou lorsqu'il existe un risque de multirésistance, il est nécessaire d'adresser la souche au centre de référence afin de déterminer la sensibilité aux antituberculeux de seconde ligne (thioamides, fluoroquinolones, aminosides, PAS, etc.).

V.1. Méthodes phénotypiques

➤ Méthode des proportions en milieu solide (Canetti, Rist, Grosset) [26,27,47]

La méthode de référence dite « des proportions » détermine la proportion de mutants résistants aux antibiotiques. La méthode des proportions est effectuée sur milieu de Löwenstein-Jensen ou sur milieux 7H9, 7H10. Des dilutions de la souche à étudier sont ensemencées sur des milieux témoins (sans antibiotique) et sur des milieux contenant des antibiotiques afin d'obtenir des cultures dont le nombre de colonies est comptable. Les

antituberculeux sont incorporés à des concentrations critiques déterminées et corrélées aux concentrations sériques obtenues chez les patients à des posologies usuelles. Pour la streptomycine, l'éthambutol et la rifampicine, une seule concentration critique existe. En ce qui concerne l'isoniazide, 4 concentrations (0,1 ; 0,2 ; 1 et 10 µg/ml) permettent de distinguer les résistances à très bas niveau (résistance à 0,1 µg/ml et sensible à 0,2) qui doivent être considérées comme cliniquement sensible. Les souches résistantes à 10 µg/ml, ont un pouvoir infectieux diminué et une croissance plus difficile.

Une suspension est obtenue en prélevant 5 à 10 colonies, sur un milieu solide non contaminé, puis homogénéisée plusieurs fois dans un tube contenant des bacilles et 0,5 ml d'eau distillée stérile. Cette suspension est ensuite ajustée avec de l'eau stérile à 1 mg/ml par opacimètre. Trois dilutions (10^{-1} , 10^{-3} , 10^{-5}) sont réalisées à partir de cette suspension calibrée et les tubes des 3 séries sont ensemencés avec 0,2 ml.

Cette méthode indirecte, réalisée à partir d'une culture, peut être également effectuée directement à partir d'un prélèvement si celui-ci présente un examen direct positif (au moins 1 BARR/champ, $\times 250$). Les tubes sont incubés 48 heures à 37 °C avant d'être bouchés hermétiquement. Une lecture précoce est réalisée au 21^e jour et la lecture définitive au 42^e jour. La lecture précoce permet notamment avec la dilution 10^{-1} de détecter les résistances franches en comparant la culture obtenue sur les tubes témoins et les tubes contenant les antibiotiques et inversement les souches sensibles (absence de culture sur les tubes test contrastant avec la nappe visible sur les témoins sans antibiotique). Le nombre de colonies apparues sur les différents tubes est compté et permet de déduire la proportion de bacilles résistants présents dans la souche. Celle-ci est déclarée résistante lorsque la proportion des colonies résistantes est égale ou supérieure à une proportion critique (1% pour les antituberculeux majeurs : streptomycine, isoniazide, rifampicine, éthambutol)

Bien que considéré comme un antituberculeux de première ligne, le pyrazinamide est souvent testé en seconde intention (multirésistance, rechute) en raison des performances médiocres des milieux acides utilisés : à pH acide, la croissance des mycobactéries est diminuée et peut être négative sur le témoin sans antibiotique et inversement un milieu insuffisamment acide peut permettre à tort la croissance en présence de pyrazinamide (faux

positif). La proportion critique est pour cet antituberculeux de 10%. Le recours à une méthode moléculaire est souvent indispensable pour détecter et caractériser cette résistance qui demeure rare chez *M.tuberculosis*.

➤ **Méthode des proportions en milieu liquide** [13,14]

La méthode des proportions en milieu liquide est analogue à celle réalisée en milieu solide (Figure 8) mais permet de raccourcir le délai de réponse. La mesure automatisée de la croissance se fait par fluorescence (MGIT 960[®]) ou par colorimétrie (BacT/Alert MP[®]). En cas de résultats douteux, il est recommandé de déterminer la proportion exacte de mutants résistants sur milieu solide.

Par la méthode MGIT, 0,5 ml de la souche à étudier est inoculée dans les tubes contenant les antibiotiques et 0,5 ml de supplément OADC (acide oléique, albumine, dextrose, catalase). Le tube témoin est inoculé avec 0,5 ml d'une suspension diluée au 1/100^e par rapport aux tubes contenant la streptomycine (2 µg/ml), l'isoniazide (0,1 µg/ml), la rifampicine (1 µg/ml), l'éthambutol (5 µg/ml). Les tubes sont incubés à 37 °C pendant 12 jours au maximum. La lecture est réalisée entre le 3^e et le 12^e jour en lumière UV à 365 nm.

Une souche est déclarée sensible si dans les 48 heures qui suivent la positivité (dilution au 1/100^e) du témoin, aucune fluorescence n'est détectée dans les tubes contenant les antibiotiques. Si une fluorescence apparaît en même temps ou dans les 48 heures dans un des tubes contenant un antibiotique, cette souche sera considérée résistante à cet antibiotique. En ce qui concerne l'isoniazide, la détermination du niveau de résistance peut être réalisée en utilisant une concentration de 0,4 µg/ml.

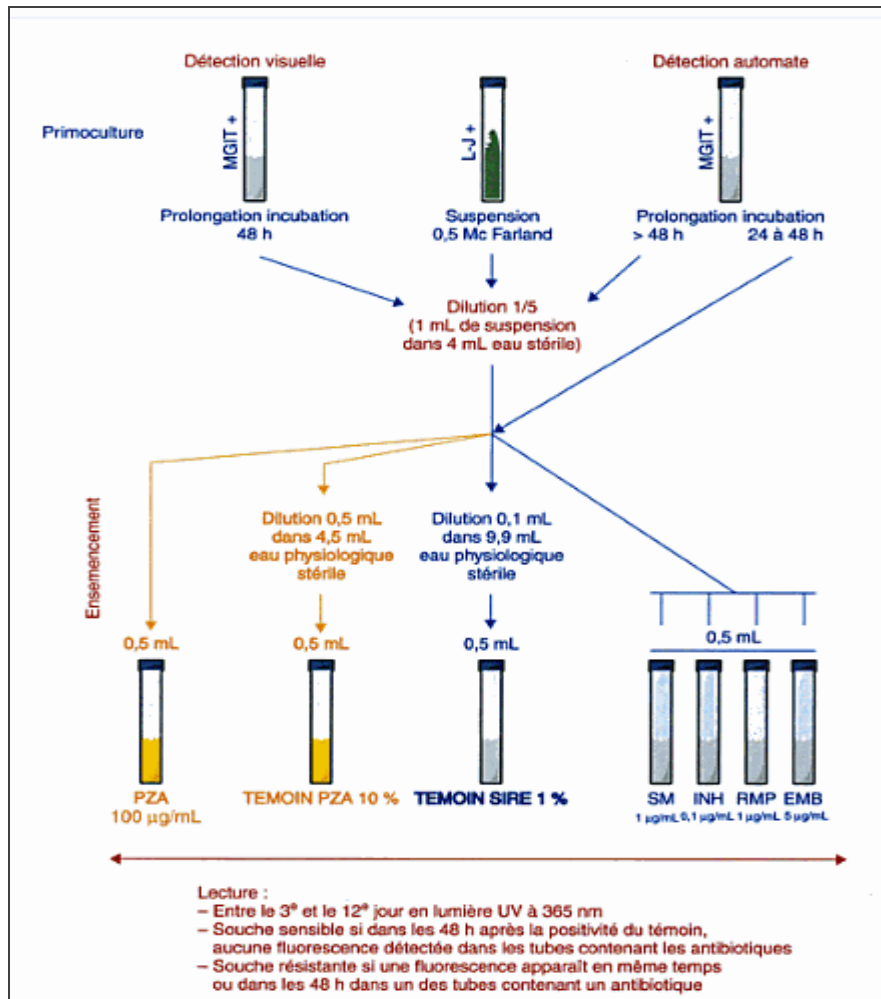


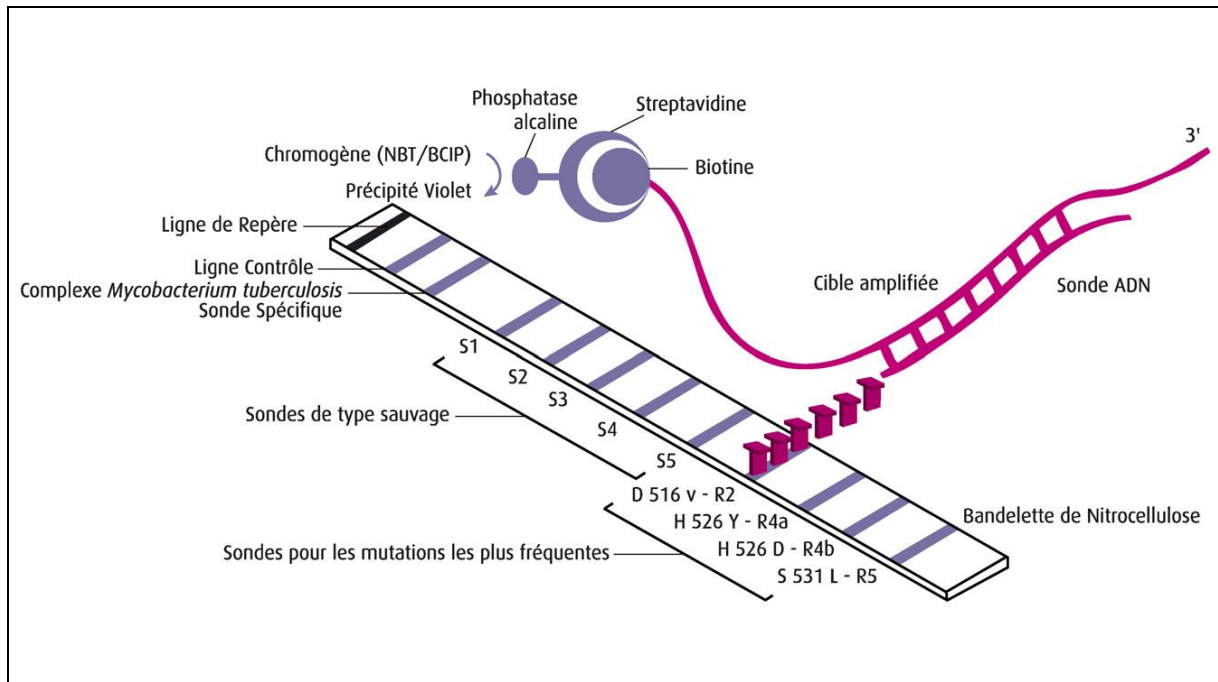
Figure 8 : Etude de la sensibilité aux antituberculeux en milieux liquides par la méthode MGIT® (Bactec)

V.2. Méthodes génotypiques

On connaît maintenant la plupart des mutations responsables de la résistance, elles sont en général localisées sur une région limitée du gène. Le premier kit commercialisé pour la détection de la résistance à la rifampicine fut INNO-LiPA Rif.TB, le principe repose sur l'amplification de cette région du gène, une biotinylation de l'amplicon, et une hybridation avec des sondes immobilisées sur un support de nitrocellulose. La révélation des hybridomes se fait par colorimétrie (biotine et streptavidine couplée à la phosphatase alcaline). Cinq sondes hybrident avec les séquences de la souche sauvage les quatre autres avec les principales mutations (figure 9).

Les premières évaluations du test à partir des souches ont montré une sensibilité de 97% par rapport aux tests phénotypiques [44]. Actuellement, il existe deux autres kits : (I) Geno Type MTBDRplus (figure 10) qui permet la détection des mutations sur le gène *rpoB* pour la rifampicine et les gènes *katG* et *inhA* pour les résistances à haut et bas niveau à l'isoniazide, (II) Geno Type MTBDRsl qui permet lui, de détecter les mutations *gyrA* pour les fluoroquinolones, *rrs* pour les aminoglycosides et *embB* pour l'éthambutol. Le principe est le même que pour INNO-LiPA. Pour Hillemann [83], les sensibilités et spécificités de ces tests réalisés à partir des souches sont respectivement de 98,7% pour la rifampicine, 92% pour l'INH, 90,6% pour les fluoroquinolones, 75% pour l'amikacine, 84,8% pour la capréomycine et 69,2% pour l'éthambutol. La spécificité est de 100% pour tous, excepté pour l'éthambutol 99,1%. Tous ces tests sont réalisables à partir des cultures mais aussi des échantillons cliniques à condition qu'ils soient positifs à l'examen direct. Pour INNO-LiPA, Viveiros [206] dans une étude portant sur 360 échantillons trouve pour la détection de *M. tuberculosis* une sensibilité de 82,2% et une spécificité de 66,7% par rapport à la culture et identification conventionnelle, mais respectivement 100% et 96,9% pour la résistance à la rifampicine. Les kits MTB DR plus et MTBDRsl peuvent être utilisés aussi directement sur l'échantillon. Pour Hillemann [83], dans les échantillons, les taux de détection de résistance à la rifampicine et à l'INH sont respectivement de 96,8% et 90,2%. En ce qui concerne les antibiotiques de 2^e génération [84], il détecte une résistance aux fluoroquinolones pour 8 souches sur 9, une résistance à l'amikacine pour 6 souches sur 8, et seulement pour 10 souches parmi les 26 résistantes à l'éthambutol. Enfin, le séquençage du gène permet lui de mieux détecter les substitutions de nucléotides, et ou acides aminés, les délétions et insertions, les nouvelles mutations.

Ces nouveaux tests qui permettent une détection très rapide des souches MDR et XDR trouvent leurs indications chez les malades en échec de traitement ou en rechute, chez les malades originaires ou arrivant de pays de forte prévalence de MDR, ceci afin d'adapter très rapidement le traitement mais aussi de limiter rapidement la transmission des souches résistantes. Cependant « on ne trouve que ce que l'on cherche » et toutes les mutations ne sont pas connues (95% pour la rifampicine et les fluoroquinolones, 85 à 90% pour l'INH, 50 à 70% pour l'éthambutol), il existe donc des faux négatifs et un résultat de type « sauvage » par ces tests doit être obligatoirement confirmé par la méthode phénotypique des proportions [92].



D: Asp; H: His; L: Leu; S: Ser; Y: Tyr; V: Val

Figure 9 : Principe de la recherche de mutation dans le gène *rpoB* par hybridation sur bandelette : INNO-LIPA Rif TB®

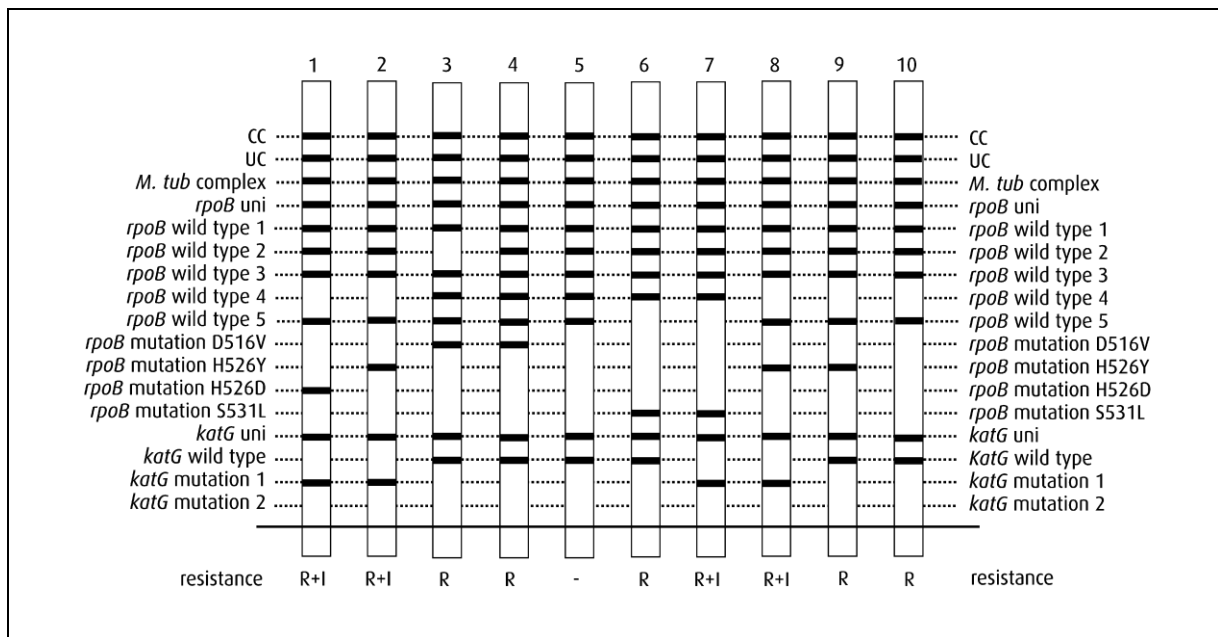


Figure 10: Exemples de résultats de la recherche de mutations dans les gènes *rpoB* et *katG* par hybridation sur bandelette Genotype® MTBDR.

VI. TRAITEMENT

VI.1. Principes généraux

VI.1.1. Choix du traitement

En cas de monorésistance, il suffit en général de remplacer la substance manquante par un médicament d'efficacité comparable.

En cas de multirésistance, le traitement comporte deux phases : une première phase dite d'attaque comportant un injectable et une seconde phase d'entretien après l'arrêt de celui-ci.

Le traitement d'attaque comporte quatre à six substances dont l'efficacité est certaine.

En cas de traitement empirique, avant le résultat définitif de l'antibiogramme, le protocole doit comprendre au moins trois antituberculeux que le patient n'a jamais reçus.

Pour ne pas risquer de sélectionner des résistances en cascade, il ne faut jamais ajouter un médicament seul à un protocole thérapeutique inefficace.

L'ordre de choix des médicaments est établi de manière à obtenir la plus grande efficacité et la plus faible toxicité. En pratique, on commence par utiliser les médicaments du groupe 1. Ensuite, on ajoute un médicament du groupe 2. Il est inutile d'associer deux injectables entre eux car il n'y a aucun gain d'efficacité, mais une toxicité cumulative. Après, on utilise une fluoroquinolone (groupe 3). Les plus efficaces sont la gatifloxacine et la moxifloxacine. Enfin, on complète le protocole avec les substances du groupe 4 pour obtenir en tout quatre à six médicaments auxquels la souche est sensible [65].

Dans les cas extrêmes de résistances multiples, on a recours au groupe 5. Le linézolide est utilisé en priorité.

Au départ, le traitement est donné tous les jours. Les aminosides peuvent être donnés trois fois par semaine en cas de toxicité débutante.

Les médicaments du groupe 1, 2 et 3 (Tableau II) sont donnés une fois par jour pour avoir un pic sérique important et augmenter leur efficacité. Les médicaments du groupe 4 peuvent être administrés en plusieurs prises si besoin pour améliorer leur tolérance.

Le traitement est d'autant plus « agressif » que la maladie est étendue.

La supervision du traitement par une tierce personne doit pouvoir être proposée au moindre doute de non-observance [65].

VI.1.2. Durée du traitement

Aucune étude contrôlée n'a permis de déterminer la durée optimale du traitement.

En cas de monorésistance autre que celle à la rifampicine, le traitement sera prolongé à 9 mois ou un an.

En cas de résistance à la rifampicine et a fortiori de multirésistance, le traitement est d'environ 18 mois et d'au moins 12 mois après la négativation des cultures.

L'OMS recommande 18 mois de traitement après la négativation des cultures et de prescrire les injectables pour une durée de 6 mois au moins (dont 4 mois après négativation des cultures) [65].

Caminero [24] recommande d'arrêter les injectables après négativation des cultures si le traitement relais comprend au moins trois médicaments appartenant aux groupes 1, 3 et 4. S'il reste moins de trois médicaments efficaces ou que l'un appartient au groupe 5, il faut prolonger l'administration de l'injectable.

Les localisations extrapulmonaires nécessitent des traitements prolongés même en cas de sensibilité du BK. Dans le cas d'une résistance simple ou d'une multirésistance, la durée du traitement est étudiée au cas par cas.

VI.1.3. Critères de guérison

L'absence de contagiosité permettant de lever l'isolement est déterminé par l'obtention d'une série de prélèvements respiratoires, expectorations ou tubages, négatifs en culture recueillis 3 jours de suite. Si les expectorations sont encore positives au direct, on considère qu'il s'agit de bacilles morts.

La guérison est décrétée au terme du protocole de traitement si les prélèvements respiratoires sont toujours négatifs en culture. Si ceux-ci ne peuvent être réalisés, on déclare le traitement complété, mais la guérison ne peut être affirmée.

Un suivi post-thérapeutique est nécessaire pendant plusieurs années pour dépister les éventuelles rechutes [65].

VI.2. Protocoles

VI.2.1. Résistances isolées

VI.2.1.1. Résistance à l'isoniazide

Résistance de bas niveau à l'isoniazide. En cas de résistance de bas niveau à l'isoniazide, on considère que l'efficacité du médicament est réduite et rejoint celle des médicaments du groupe 4. On vérifie que le patient a des taux sériques suffisants (1,4 mg/l trois heures après la prise). L'équipe de Boston recommande un traitement séquentiel avec 900 mg d'isoniazide 2 fois par semaine [152].

Dans les formes communes, le protocole standard (2HRZE/ 4HR) reste efficace [128].

Dans les formes très bacillaires ou étendues, on ajoute un autre antibiotique auquel la souche est sensible, fluoroquinolone ou aminoside (2 mois) et on prolonge la durée totale de traitement à 9 mois au moins. Le traitement d'entretien comprend 3 médicaments : isoniazide, rifampicine et éthambutol (ou pyrazinamide ou fluoroquinolone).

Résistance de haut niveau à l'isoniazide. Nolan rapporte un taux de rechutes à 2 ans de 5% sur une série de 44 patients traités pendant 6 mois quotidiennement par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol [143].

Pour limiter le risque de rechute, la durée de traitement est habituellement étendue à 9 mois. Le traitement d'attaque comporte 2 mois avec rifampicine, pyrazinamide et éthambutol et le traitement d'entretien 7 mois avec rifampicine et éthambutol [158].

Dans les formes sévères, on ajoute une fluoroquinolone, un aminoside ou on laisse le pyrazinamide pendant toute la durée du traitement.

VI.2.1.2. Résistance à la rifampicine

L'OMS propose 12 à 18 mois de traitement : 2 mois de phase d'attaque avec isoniazide, éthambutol, moxifloxacine, pyrazinamide et, en cas de tuberculose étendue, un injectable, puis un relais par isoniazide, éthambutol et moxifloxacine [214].

L'American Thoracic Society propose un traitement de 12 mois sans arrêt du pyrazinamide [6].

VI.2.1.3. Résistance au pyrazinamide

La résistance isolée au pyrazinamide est retrouvée exceptionnellement sur une souche de *Mycobacterium tuberculosis*. En revanche, elle est constitutionnelle sur les souches de *Mycobacterium bovis*.

Le protocole comportant trois mois d'isoniazide, rifampicine et éthambutol puis 6 mois avec isoniazide et rifampicine a prouvé son efficacité [65].

VI.2.1.4. Résistance à l'éthambutol

L'utilisation de l'éthambutol se justifie par le risque de sélectionner des résistances supplémentaires pendant la phase initiale du traitement en cas de résistance non encore détectée.

Le protocole de 2 mois avec isoniazide, rifampicine et pyrazinamide puis de 4 mois avec isoniazide et rifampicine est efficace sur une souche sensible à ces 3 antibiotiques [65].

VI.2.2. Poly- et multirésistances

Le taux de rechute des patients présentant plusieurs résistances sans multirésistance se situe autour de 40% [105].

Le tableau VIII donne les protocoles en fonction du profil de résistance.

Tableau VIII : Protocoles de traitement en fonction de résistance

Résistance	Protocole	
	Formes habituelles	Formes graves
H bas niveau	2 H-R-E-Z / 4 H-R	Prolonger le traitement (9 mois) et laisser E pendant toute la durée
H haut niveau	2 R-E-Z / 7 R-E	Ajouter une FQ ou laisser Z pendant toute la durée du traitement
R	2 H-Z-E-Mfx / 10 H-E-Mfx	Ajouter Am à la phase initiale et prolonger le traitement à 18 mois en conservant Z pendant la phase de relais.
Z	3 H-R-E / 6 H-R	
E	2 H-R-Z / 4 H-R	
H haut niveau, Z, ± S	3 R-E-Mfx-Am / 7 R-E 9 R-E-Mfx	Prolonger le traitement à 12 mois
H haut niveau, E, ± S	3 R-Z-Mfx / 7 R-Mfx 3 R-Z-Mfx / 7 R-Z	Ajouter Am et prolonger à 12 mois
H haut niveau, Z, E, ± S	3 R-Mfx-Eto-Am / 15 R-Mfx-Eto	Injectable 6 mois Prescrire Am au moins 6 mois et ajouter Eto 6 Z-E-Mfx-Am-Eto / 12Z-E-Mfx-Eto Traitement au moins 1 an après la négativation en culture des expectorations Traitement 18 mois et / ou au moins 1 an après la négativation en culture des expectorations
R, E, ± S	3 H-Z-Mfx-Am / 15 H-Z-Mfx	
R, Z, ± S	3 H-E-Mfx-Am / 15 H-E-Mfx	
H, R, ±S	6 Z-E-Mfx-Am / 12 Z-E-Mfx	
H, R, Eto	6 Z-E-Mfx-Am-PAS / 12 Z-E-Mfx-PAS	
H, R, E, ± S	6 Z-Mfx-Am-Eto-PAS / 12 Z-Mfx-Eto-PAS 6 Z-Mfx-Am-Eto-Cs / 12 Z-Mfx-Eto-Cs	
H, R, Z, ± S	6 E-Mfx-Am-Eto-PAS / 12 E-Mfx-Am-Eto-PAS 6 E-Mfx-Am-Eto-Cs / 12 E-Mfx-Am-Eto-Cs	
H, R, Z, E, ± S	6 Mfx-Am-Eto-PAS-Cs / 12 Mfx-Eto-PAS-Cs	

En cas de résistance à l'Am, remplacer celui-ci par capréomycine (Cm).

H: isoniazide ; R: rifampicine ; E: éthambutol ; Z: pyrazinamide ; FQ: fluoroquinolone ;

Mfx: moxifloxacine ; Am: amikacine ; Eto: éthionamide ; PAS: acide para-aminosalicylique ;

Cs: cyclosérine.

VI.3. Situations particulières

VI.3.1. Virus de l'immunodéficience humaine

La mortalité par la tuberculose résistante dans la population VIH reste élevée.

L'épidémie de la tuberculose ultrarésistante qui touche l'Afrique du sud montre à quel point la population séropositive est fragile par rapport à cette infection. L'étude des 53 premiers cas, tous séropositifs, de la province du KwaZulu-Natal retrouve un taux de mortalité voisin de 100% [101,167].

Compte tenu du pronostic rapidement défavorable des formes résistantes chez l'immunodéprimé, il est souhaitable d'obtenir un diagnostic rapide de résistance génotypique afin d'adapter au plus vite le traitement [65].

Hormis la thiacétazone qui ne doit pas être administrée chez les patients séropositifs en raison des risques de syndrome de Lyell, les médications sont les mêmes que chez le patient séronégatif, en tenant compte des interactions médicamenteuses et des effets secondaires plus fréquents [65].

L'utilisation de la rifampicine est contre-indiquée avec les antiprotéases. Elle est remplacée, en cas de sensibilité, par la rifabutine [65].

La didanosine, par les antiacides contenus dans sa formulation, interfère avec l'absorption des fluoroquinolones. Elle doit donc être administrée 6 heures avant ou 2 heures après la prise de ces dernières [65].

Les effets secondaires des médicaments de deuxième ligne, en particulier hépatites médicamenteuses, polynévrites des membres inférieurs, effets gastro-intestinaux, toxicité rénale et effets psychiatriques sont potentialisés par les antirétroviraux et leur monitoring doit être beaucoup plus rapproché [65].

Pour les patients naïfs, la mise en route du traitement antirétroviral est discutée comme dans les tuberculoses sensibles à distance de 1 à 2 mois du début des antituberculeux, en raison du risque de réaction paradoxale [65].

VI.3.2. Femmes enceintes et allaitantes

Aucun des médicaments de deuxième ligne n'a prouvé son innocuité chez la femme enceinte. Leur toxicité potentielle incite donc à une évaluation très prudente du rapport bénéfice-risque du traitement. Une information claire sur les risques du traitement et sur ceux de laisser évoluer une maladie potentiellement fatale doit être donnée pour que la patiente puisse décider d'une éventuelle interruption thérapeutique de grossesse.

En faveur du traitement, on retient le facteur de gravité tout particulier qu'est la tuberculose pour la grossesse. Non traitée, elle entraîne une augmentation de morbidité maternelle, de prématurité, de retard de croissance in utero et la mortalité périnatale est multipliée par six [186]. La tuberculose congénitale ne représente que 1% des tuberculoses non traitées chez la mère. En revanche, le risque de transmission nosocomiale est majeur après l'accouchement et les infections postnatales sont en général d'emblée disséminées et fatales.

Si l'absence de sévérité de la maladie le permet, le traitement est différé après l'accouchement sous surveillance stricte ou débuté seulement au deuxième trimestre de grossesse pour limiter le risque tératogène.

Il est habituel d'utiliser trois ou quatre médicaments par voie orale auxquels la souche est sensible et de renforcer le traitement par un injectable juste après la délivrance.

Aucun effet tératogène n'a été documenté chez l'humain après l'utilisation de PAS, de cyclosérine, de clofazimine, d'amoxicilline-acide clavulanique ni des fluoroquinolones. Parmi ces dernières, on privilégie, jusqu'à la délivrance, la lévofloxacine, moins récente et donc mieux étudiée que la moxifloxacine.

L'éthionamide a des effets tératogènes avérés chez l'animal.

Si un injectable doit absolument être utilisé pour avoir un protocole valide, la capréomycine, bien que néphrotoxique et ototoxique, est préférée par certains auteurs [186].

L'allaitement est contre-indiqué dans la mesure où la plupart des médicaments passent dans le lait maternel à des doses infrathérapeutiques.

VI.3.3. Enfants

Bien souvent, les enfants présentent des formes paucibacillaires pour lesquelles il n'est pas possible d'avoir des cultures donc d'antibiogramme. C'est celui du cas index qui guide le protocole thérapeutique.

Les médicaments de deuxième ligne ne sont pas absolument contre-indiqués bien que l'expérience de leur utilisation soit limitée chez l'enfant [130].

La toxicité des fluoroquinolones sur les cartilages de croissance démontrée chez l'animal n'a pas fait sa preuve chez l'humain [209]. On préfère la lévofloxacine, d'utilisation plus ancienne que la moxifloxacine.

L'éthambutol ne devrait être utilisé que si l'enfant est suffisamment grand pour que sa vision des couleurs soit contrôlable, au besoin en utilisant les potentiels évoqués visuels.

Le pyrazinamide, l'éthionamide, le PAS, la cyclosérine sont bien tolérés chez l'enfant.

L'utilisation des injectables est la plus courte possible.

Les doses doivent être ajustées au poids qui est contrôlé au minimum mensuellement (Tableau IX) [130].

Tableau IX : Doses pédiatriques

Médicament	Dose pédiatrique		
	Dose quotidienne (mg / kg)	Fréquence	Dose maximale
Streptomycine	20 – 40	1 fois par jour	1 g
Kanamycine	15 – 30	1 fois par jour	1 g
Amikacine	15 – 30	1 fois par jour	1 g
Capréomycine	15 – 30	1 fois par jour	1 g
Ciprofloxacine	20 – 40	2 fois par jour	2 g
Ofloxacine	15 – 20	2 fois par jour	800 mg
Lévofloxacine	7,5 - 10	1 fois par jour	750 mg
Moxifloxacine	7,5 - 10	1 fois par jour	400 mg
Gatifloxacine	7,5 - 10	1 fois par jour	400 mg
Éthionamide	15 – 20	2 fois par jour	1 g
Protionamide	15 – 20	2 fois par jour	1 g
Cyclosérine	10 – 20	1 ou 2 fois par jour	1 g
PAS	150	1 ou 2 fois par jour	12 g

PAS : acide para-aminosalicylique.

VI.3.4. Insuffisance rénale [65]

En cas d'insuffisance rénale, le dosage plasmatique des médicaments devient incontournable pour ajuster au mieux les posologies. L'utilisation des injectables est possible, en diminuant la dose unitaire et en allongeant les intervalles de prise.

Le pyrazinamide, l'éthambutol, l'ofloxacine, la lévofloxacine, la cyclosérine ne sont pas néphrotoxiques, mais ont une élimination rénale nécessitant la modification des doses.

Le PAS est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale terminale en raison des risques de surcharge en NaCl de la forme poudre et du risque d'acidose métabolique (Tableau X).

Tableau X : Doses en cas d'insuffisance rénale

Médicament	Insuffisance rénale : clairance < 30 ml / min	
	Modification de la fréquence	Dose recommandée
Streptomycine	Oui	12-15 mg / kg par dose 2 ou 3 fois par semaine
Kanamycine	Oui	12-15 mg / kg par dose 2 ou 3 fois par semaine
Amikacine	Oui	12-15 mg / kg par dose 2 ou 3 fois par semaine
Capréomycine	Oui	12-15 mg / kg par dose 2 ou 3 fois par semaine
Ciprofloxacine	Oui	1 000 - 1 500 mg par dose 3 fois par semaine
Ofloxacine	Oui	600 – 800 mg par dose 3 fois par semaine
Lévofloxacine	Oui	750 – 1 000 mg par dose 3 fois par semaine
Moxifloxacine	Non	400 mg 1 fois par jour
Gatifloxacine	Oui	400 mg par dose 3 fois par semaine
Éthionamide	Non	250 – 500 mg / j
Protionamide	Non	250 – 500 mg / j
Cyclosérine	Oui	250 mg par jour ou 500 mg par dose 3 fois par semaine
PAS®	Non	4 g par dose 2 fois par jour
Isoniazide	Non	300 mg 1 fois par jour ou 900 mg 3 fois par semaine
Rifampicine	Non	600 mg 1 fois par jour ou 600 mg 3 fois par semaine
Pyrazinamide	Oui	25 -35 mg / kg par dose 3 fois par semaine
Éthambutol	Oui	15 -25 mg / kg par dose 3 fois/semaine ou 10 mg / kg / j

® Non recommandé en cas d'insuffisance rénale sauf pour la forme granule moins chargée en NaCl. PAS : Acide para-aminosalicylique.

VI.3.5. Personnes âgées

Il n'y a pas de contre-indication particulière chez la personne âgée. On ajuste les doses médicamenteuses à la fonction rénale en se fondant sur la clairance de la créatinine.

Les effets secondaires des fluoroquinolones sont plus souvent décrits que chez le sujet jeune [65].

VI.3.6. Insuffisance hépatique

La toxicité hépatique des antituberculeux complique notablement la prise en charge des patients porteurs de pathologie hépatique chronique.

Le pyrazinamide est de loin le plus hépatotoxique. L'éthionamide, le PAS et plus rarement les fluoroquinolones peuvent entraîner aussi une insuffisance hépatocellulaire aiguë. La surveillance des transaminases doit être bihebdomadaire lors de l'initiation du traitement. Celui-ci est suspendu en cas d'élévation à plus de cinq fois la normale. Avant de conclure à une toxicité des antituberculeux, on élimine les autres causes toxiques (alcool, autres médicaments en particulier les antirétroviraux) ou infectieuses (hépatites virales, cytomégalovirus [CMV], Epstein-Barr virus [EBV], Herpès virus, leptospirose, fièvre jaune, rubéole).

Lorsque le bilan hépatique est normalisé, la réintroduction du traitement se fait de manière séquentielle, en commençant par les substances les moins hépatotoxiques, ce qui permet de déterminer le médicament en cause [65].

VI.3.7. Diabète

Le diabète favoriserait la survenue d'infections, mais l'augmentation d'incidence de la tuberculose, en particulier résistante, n'est pas clairement démontrée parmi la population de patients diabétiques [187]. Dans une cohorte de 1651 patients, Nissapatorn [142] rapporte que les patients diabétiques observent mieux leur traitement que les témoins et donc sélectionnent moins de résistances secondaires.

L'éthionamide favorise la résistance à l'insuline, mais aussi les hypoglycémies. Parmi les fluoroquinolones, la gatifloxacine est contre-indiquée en raison des risques de dysglycémies démontrés chez l'adulte.

Les complications dégénératives du diabète sont potentialisées par les effets secondaires rénaux et neurologiques des antituberculeux, ce qui nécessite des contrôles plus fréquents et un équilibre glycémique rigoureux [65].

VI.3.8. Troubles psychiatriques

La cyclosérine, mais aussi l'isoniazide et, dans une moindre mesure, les fluoroquinolones peuvent révéler ou exacerber une symptomatologie psychiatrique aiguë. Il est donc très important de faire une évaluation précise avant de débiter un traitement de deuxième ligne.

La survenue d'une dépression grave avec idées suicidaires, d'une confusion, d'une agitation, voire d'un état psychotique aigu impose l'arrêt des traitements et peut nécessiter la prescription en urgence de neuroleptiques injectables.

La cyclosérine est contre-indiquée en cas d'antécédent psychiatrique avéré et en cas d'épilepsie [65].

VI.4. Chirurgie et traitement adjuvant

➤ Place de la chirurgie

La chirurgie a pour but de diminuer la charge bactérienne afin de limiter le risque de sélection de mutant résistant lorsque le protocole thérapeutique ne comporte que deux ou trois substances efficaces ne permettant pas d'espérer une guérison. Faire l'ablation des cavités « sanctuaires » permettrait d'augmenter la diffusion des substances et donc leur capacité stérilisante [107]. Utilisée à « l'aire préantibiotique », elle a prouvé son efficacité par rapport à l'évolution naturelle de la maladie. Elle peut consister en l'ablation des lésions excavées ou en une compression de celles-ci par un extra-musculo-périosté avec plombage acrylique.

Elle reste un traitement d'exception associé à une morbidité évaluée de 2,5% à 22,6%. Le moment de l'intervention est choisi pour avoir la charge bactérienne la plus faible :

si possible juste après la négativation des expectorations. Le traitement est maintenu pendant la durée initialement prévue, soit 18 à 24 mois. Kim [104], dans une série de 79 patients, rapporte un taux de guérisons de 72%.

➤ **Traitements adjuvants**

Les thérapeutiques visant à moduler l'immunité du patient n'ont pas, à l'heure actuelle, fait preuve de leur efficacité, notamment les vaccinations à *Mycobacterium vaccae* et *Mycobacterium w*, ainsi que les traitements par cytokines comme l'interféron γ en aérosol ou en sous-cutané et l'interleukine 2 [65].

VI.5. Pronostic

L'utilisation des fluoroquinolones marque un tournant dans l'évolution des patients atteints de tuberculoses multirésistantes.

Les données collectées à partir de cinq pays ayant adopté une stratégie de lutte contre les tuberculoses multirésistantes approuvée par le Green Light Committee (GLC) ou comité feu vert montrent un taux de succès de 70% avec un taux de rechutes de 2%. Le taux de mortalité est de 13%. Les protocoles sont individualisés, fondés sur les antibiogrammes et l'histoire du patient. Le traitement, comportant au moins quatre médicaments dont un injectable, est donné sous surveillance et dure de 18 à 24 mois [139].

L'expérience de New York est exemplaire pour illustrer l'impact d'une politique cohérente de lutte antituberculeuse [132] sur le pronostic de la maladie. En 1991, on assiste à une épidémie de tuberculoses multirésistantes avec une incidence de 19% (30% chez les sujets déjà traités et 7% chez les naïfs).

Une unité de prise en charge des MDR est créée en 1993. La DOTS est le standard de soins. Les patients bénéficient de mesures incitatives financières et d'aides sociales s'ils suivent le programme. L'injonction thérapeutique est une option possible en cas de non-observance.

La cohorte rapportée par Munsiff [132] comporte 856 patients atteints d'une tuberculose multirésistante primaire résistante en moyenne à 5 médicaments. L'inclusion va de janvier

1992 à décembre 1997 et le suivi est pratiqué jusqu'en 2001. Les soins sont donnés par plus de 100 prestataires différents et supervisés par le bureau central de contrôle de la tuberculose (BTBC).

On note, alors que le programme se met en place au fil des années, une augmentation de l'utilisation des fluoroquinolones et des aminosides, ainsi qu'une amélioration de l'observance. Le taux de traitements complets va de 11,6% en 1992 à 43,5% en 1997 (70% chez les non-VIH). Le taux de mortalité diminue progressivement de 69% en 1992 à 39% en 1997.

Concernant les tuberculoses ultrarésistantes, les résultats préliminaires des études menées au Pérou et en Lettonie montrent un taux de guérisons autour de 60% [165].

VII. TRAITEMENT DES SUJETS CONTACT

VII.1. Enquête autour d'un cas

L'enquête autour du cas index doit être menée, comme en cas de tuberculose sensible, en identifiant la proximité des sujets contacts et en les classant en contacts étroits, moyens ou éloignés [65].

Une radiographie de thorax et une IDR sont systématiquement proposés en début de prise en charge, au troisième mois, puis une surveillance radiologique simple d'au moins 2 ans. L'utilisation des tests in vitro de libération d'interféron γ en présence d'antigène ESAT6 et CFP-10 (Quantiféron-TB-Gold[®] ou T-Spot TB[®]) n'est pas encore codifiée, mais leur spécificité permettra sans doute de mieux guider la décision thérapeutique [65].

VII.2. Chimio prophylaxie

Le traitement des infections latentes (LTBI) doit être adapté à l'antibiogramme du cas index, ce qui oblige à utiliser des médicaments de deuxième ligne potentiellement toxiques et dont l'efficacité préventive n'est pas démontrée.

Les recommandations habituelles de l'American Thoracic society (ATS), des Centers for Disease Control (CDC), et de l'Infections Diseases society of America (IDSA) sont, en cas de sensibilité à ces produits, une combinaison de pyrazinamide et de, soit éthambutol, soit

fluoroquinolone pendant 6 à 12 mois [215]. Ces protocoles sont empiriques et ne sont validés que par des études chez la souris.

Il ne faut négliger ni la toxicité hépatique du pyrazinamide qui a été retiré des protocoles de traitement des tuberculoses latentes à germes sensibles, ni le risque de majorer des résistances avec un protocole appliqué à une tuberculose maladie méconnue. Le traitement des tuberculoses latentes à souches multirésistantes est donc largement controversé et nécessite un avis d'expert qui tient compte du rapport bénéfice/risque attendu au cas par cas [64].

Une étude réalisée en Afrique du Sud entre 1992 et 1993, sur 119 enfants de moins de 5 ans en contact avec des adultes porteurs de tuberculoses multirésistantes, montre que le risque d'en développer une était 4,97 fois moins important si l'enfant avait reçu une chimioprophylaxie conforme à l'antibiogramme du cas index, ce qui suggère l'utilité d'entreprendre un tel traitement [179].

Les effets indésirables sont une raison fréquente d'interruption de traitement d'autant que le sujet ne se sent pas malade. Papastavros [150] rapporte, sur 17 patients, 100% d'interruptions d'un protocole comportant pyrazinamide et fluoroquinolone et Younossian [217] sept interruptions sur 12 traitements comportant pyrazinamide et éthambutol.

VIII. ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE ET EDUCATION DU PATIENT

La durée prolongée du traitement et la tolérance médiocre des antituberculeux de deuxième ligne rendent l'observance au traitement encore plus difficile que dans le cas d'une tuberculose sensible. Les données collectées sur cinq sites utilisant la stratégie DOTS-Plus de l'OMS montrent que, sur 818 patients traités pour tuberculose multirésistante, 2% ont stoppé le traitement et 30% ont dû le modifier en raison des effets secondaires [138].

Sur une expérience ambulatoire sans DOTS, Kim et al. [103] rapportent 39% de perdus de vue, Chiang [34] 29% d'interruptions thérapeutiques.

Dans l'étude de l'épidémie de New York, 17% des 856 patients MDR [132] ont eu besoin d'une intervention officielle comme un ordre de consultation, un DOTS ou une détention civile pour non-adhérence contre 4% dans les cohortes de tuberculoses sensibles. Finalement 10,3% des patients sont en rupture de traitement contre 2,7% dans la cohorte non résistante.

Flament [62] rapporte 20% de perdus de vue. Tous étaient non autochtones donc probablement moins bien insérés dans le système de santé. Dans la série d'Escudero [57], l'accent est mis sur le suivi psychologique réalisé pendant l'hospitalisation et pendant la période ambulatoire. Sur 25 patients, il n'y a que 2 (8%) perdus de vue.

Ces résultats soulignent l'importance d'un programme structuré avec un suivi centralisé des dossiers, ainsi que la nécessité d'apporter aux patients une information adaptée à leur langue et à leur niveau socioculturel. La prise des médicaments sous contrôle d'une tierce personne est certainement un moyen de favoriser l'adhérence au traitement, mais ne doit pas faire oublier que c'est la personne en globalité qui est traitée. Négliger les problèmes sociaux, ne pas prendre en compte les addictions et les pathologies psychiatriques associées aboutit à ne traiter qu'une partie du problème des tuberculoses résistantes [65].

IX. STRATEGIE DE LUTTE CONTRE LES TUBERCULOSES MULTIREsISTANTES

DANS LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT

Suarez a étudié le rapport coût-efficacité d'un traitement de tuberculose multirésistante [131,193]. Le coût moyen d'un traitement était de 2381 US \$ en 2002. Avec un taux de guérison de 48%, le coût moyen par année de vie sauvée ajustée au handicap était de 211 US \$, ce qui est inférieur à la production par personne de la plupart des pays. La banque mondiale juge que le traitement des tuberculoses multirésistantes est un investissement raisonnable même dans les pays à faibles revenus.

L'OMS a une politique globale de gestion des tuberculoses multirésistantes (DOTS-Plus). Celle-ci est fondée sur les cinq principes de la stratégie DOTS adaptés pour prendre en compte la complexité du traitement des résistances (Tableau XI).

Le GLC est un dispositif qui garantit la qualité des médicaments de deuxième ligne et leur accès à prix réduit à condition que la stratégie du projet tienne compte des recommandations internationales et que les candidats acceptent les procédures de contrôle du GLC.

Depuis sa création en 2002, le fond mondial contre le sida, la tuberculose et le paludisme (Global Fund to Fight Aids, Tuberculosis and Malaria- GFATM) a imposé que les demandes de médicaments de deuxième ligne passent par le GLC pour éviter leur mésusage.

En mai 2006, 41 projets de contrôle de MDR-TB ont vu le jour dans 37 pays différents et, grâce au GLC, quelque 21 000 patients ont pu être traités, ce qui est encore très peu comparé aux 400 000 nouveaux cas annuels [65].

Tableau XI : Comparaisons des stratégies DOTS et DOTS-Plus [183].

Stratégie DOTS	Stratégie DOTS-Plus
Engagements politique et administratif	Engagements politique et administratif renforcés
Diagnostic par microscopie des expectorations	Diagnostic par culture et antibiogramme avec programme d'assurance qualité
Approvisionnement régulier en médicaments de première ligne Protocoles standardisés	Approvisionnement régulier en médicaments de première et deuxième ligne Stratégies thérapeutiques adaptées à l'antibiogramme
Traitement supervisé	Traitement supervisé
Surveillance et évaluation systématique des traitements	Enregistrement standardisé des données



CHAPITRE III :
PERSPECTIVE D'AVENIR

I. LES NOUVEAUX ANTITUBERCULEUX

I.1. Les nouvelles rifamycines

La rifalazil (RFL), la rifabutine (RFB) et la rifapentine (RFP) présentent des demi-vies ($T_{1/2}$) beaucoup plus longues et des concentrations minimales inhibitrices (CMI) plus élevées pour *M. tuberculosis* que la rifampicine (RIF).

La RFL n'a pas d'intérêt en raison de sa toxicité [222] et de son manque d'efficacité [160] chez l'homme.

La RFB, de par sa $T_{1/2}$, permet une prise bihebdomadaire. En cas de contre indication à la RIF, la RFP peut la remplacer dans la thérapie antituberculeuse [146]. Le remplacement de la RIF par la RFB dans la quadrithérapie antituberculeuse constitue un traitement de choix de la tuberculose non compliquée chez le patient VIH positif, en raison de la moindre interférence de la RFB avec le métabolisme des antiprotéases [160].

La RFP a une $T_{1/2}$ de 16 heures, autorisant une prise hebdomadaire. Trois études cliniques de phase III évaluant l'intérêt de remplacer la RIF par la RFP en phase d'entretien comparativement au traitement standard ont échoué en raison de nombreux cas de tuberculose compliquée, à risque élevé de rechute, dans les cohortes. Dans ces cas, il convient d'augmenter la dose et la durée de traitement. En termes de fréquence de prises et d'activité antimycobactérienne, son association avec la moxifloxacine (MXF) est concordante. D'ailleurs, cette thérapie antituberculeuse intermittente combinant une prise quotidienne de RFP-MXF pendant 15 jours suivis d'une prise hebdomadaire de RFP-MXF pendant 5,5 mois a été adoptée dans de nombreux pays [146,160]. Une étude de phase III est en cours pour tester l'efficacité de la RFP dans l'infection tuberculeuse latente, en raison d'études in vivo encourageantes [146].

I.2. Les dérivés nitroimidazolés :

I.2.1. PA-824 (TB alliance, firme Novartis) :

Découvert en 1995, la PA-824 est une nitroimidazo-oxazine de la classe des imidazolés. Les études précliniques ont révélé des potentialités remarquables, qui l'ont conduite en phase d'essais cliniques. Son activité est restreinte au groupe *M. tuberculosis*.

À la différence du métronidazole, sa structure bicyclique (imidazopyrane) la rend active sur les populations aérobie et anaérobie de *M. tuberculosis* [112]. Son mécanisme d'action est unique : PA-824 est un promédicament qui est activé par une bioréduction catalysée par l'association du cofacteur F420 et d'une protéine spécifique Rv3547 bacillaire. Il inhibe la synthèse des acides mycoliques de la paroi bactérienne [91, 108, 222].

Chez la souris, la faible biodisponibilité orale reste efficace, avec une diffusion tissulaire excellente, rapide, sans accumulation et un maximum de concentration atteinte en quatre heures, à concentration trois à huit fois supérieure à celle du plasma [146,188]. Il n'interfère pas avec le cytochrome P450 [108]. Il a passé avec succès la phase clinique I sur des volontaires sains sous l'égide de la TB alliance au Nébraska [108, 228] :

- une bonne tolérance ;
- une demi-vie longue de 15-20 heures ;
- une bonne concentration maximale (C_{max}) de 3 µg/ml ;

L'activité in vitro montre des CMI très basses allant de 0,015 à 0,125 µg/ml pour les souches sensibles et remarquable sur les souches multirésistantes avec des CMI allant de 0,063 à 0,25 µg/ml : ce qui prouve l'absence de résistance croisée [15,91,111,144,201]. De nombreuses études in vivo chez la souris ont confirmé son activité bactéricide, dose dépendante, durant la phase de traitement intense (les deux premiers mois), comparable à l'isoniazide (INH), la RIF et la MXF avec une dose à effet optimal déterminée in vivo de 100mg/kg [111,201]. Cette dose correspond à la dose bactéricide minimale (dose minimale permettant de diminuer de 99% le nombre de colonies bacillaires dans les poumons), soit environ huit fois la dose efficace minimale (12,5mg/kg), qui prévient l'apparition de lésions [146,160, 201].

Le PA-824 possède un pouvoir stérilisant démontré in vitro et in vivo. In vitro, le PA-824 présente une très bonne activité stérilisante, similaire à la RIF, la MXF et la gatifloxacine (GTX) dans des conditions d'anaérobiose [111]. Chez l'animal, le PA-824 s'est révélé efficace au cours des deux phases de traitement antituberculeux : il s'est montré aussi efficace en phase d'entretien du traitement que la RIF [111,160, 201, 222].

Nuermberger a fait une découverte très prometteuse en testant des multithérapies : l'association PA-824–MXF–Pyrazinamide (PZA) est plus bactéricide que RIF–MXF–PZA, elle-même plus efficace que RIF–INH–PZA, avec un taux de rechute significativement plus faible après quatre mois du traitement [144]. Il serait donc possible de remplacer l'association RIF–INH par PA-824 en phase d'entretien [201]. Ainsi, ces études ouvrent la perspective de pouvoir disposer de thérapies antituberculeuses sans RIF (et ses effets inducteurs enzymatiques), notamment chez les patient séropositifs pour le VIH sous antirétroviraux et encourage à poursuivre les explorations [116].

En conclusion, bien que le PA-824 donne des résultats encourageants chez la souris, les résultats de l'essai de phase II sont décevants. Le PA-824 semble intéressant en association médicamenteuse dans la perspective d'avoir à disposition des traitements antituberculeux dépourvus de RIF. Cela encourage à poursuivre les recherches sur cette molécule, en l'absence d'effets secondaires graves. Une réticence persiste quant au risque potentiel, non retrouvé, de mutagénicité de ce dérivé imidazolé [108,146, 188].

I.2.2. OPC-67683 (laboratoire Otsuka, Japon)

Dix à 20 fois plus efficace que le PA-824, ce dérivé nitro-dihydro-imidazooxazole se distingue par son potentiel bactéricide remarquable à faible concentration [218].

Dans les études *in vitro*, l'OPC-67683 présente une excellente activité sur *M. tuberculosis* sensible et résistant, avec des CMI s'échelonnant entre 0,006 et 0,013 µg/ml [118,178]. L'effet de l'OPC-67683 est dose-dépendant : à 0.1 µg/ml, il est aussi bactéricide que l'INH et agit par inhibition de la biosynthèse des acides mycoliques de la paroi bactérienne; à 0,3 µg/ml, son activité intramacrophagique est équivalente à celle de la RIF à 3 µg/ml [118, 177, 178]. En témoigne le risque de rechute précoce ou tardive qui tend vers celui de la RIF, à mesure que les souches INH tolérantes sont exposées à une concentration croissante d'OPC-67683 [177]. Cet effet stérilisant sur les formes latentes du bacille serait dû à l'existence, dans son mécanisme d'action, d'un radical libre destructeur similaire par ailleurs à celui de PA-824 [115,118]. Dans les associations aux autres antituberculeux, un traitement de six mois incluant l'OPC-67683 était significativement six à sept fois plus efficace par rapport au traitement standard, suggérant une durée de quatre mois suffisante dans le bras contenant

l'OPC-67683 [69,106]. In vivo, l'OPC-67683 présente une biodisponibilité orale de 35 à 60%, une bonne diffusion tissulaire dont pulmonaire, une demi-vie longue (7,6 heures) permettant une administration orale monoquotidienne, voire intermittente, et une C_{max} très basse (15 et 25 fois inférieur à INH). L'absence d'interaction avec les unités du cytochrome P450 est intéressante chez le patient séropositif pour la VIH (antiprotéases) [69, 108, 118, 160].

L'OPC-67683 a passé avec succès la phase I. Une étude de phase II randomisée a été réalisée en 2007 en Afrique du Sud chez le patient tuberculeux pulmonaire bacillifère afin de tester la tolérance, l'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques. Actuellement, une deuxième étude de phase II est en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'une tuberculose MDR pendant 56 jours versus placebo [116].

L'OPC-67683 ne présente pas de résistance croisée avec les antituberculeux de première ligne, ni de mutagénicité [91,188].

En conclusion, les résultats d'OPC-67683 sont plus encourageants que ceux du PA-824. Il faut espérer que les études de phase II les confortent [116].

I.3. Les diarylquinolines (laboratoire Johnson & Johnson)

➤ R207910 (TMC207)

Une nouvelle classe de composés antituberculeux appelés « diarylquinolines ou DARQ » a été découverte. L'optimisation de cette nouvelle famille d'antibiotiques a permis de sélectionner le composé R207910 (TMC207) comme étant le représentant le plus actif de cette classe. Le R207910 est capable d'inhiber la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* in vitro, chez l'animal et chez les patients atteints de tuberculose. Il a la particularité d'agir selon un nouveau mécanisme d'action dont la cible est l'ATP synthase, enzyme responsable de la synthèse d'ATP. Ce composé possède in vitro une activité puissante contre les souches de *M. tuberculosis* sensibles et multirésistantes aux antituberculeux ainsi qu'une activité importante contre les bacilles dormants. Chez la souris, le R207910 est plus actif que l'isoniazide et la rifampicine, et aussi actif que la triple association rifampicine + isoniazide + pyrazinamide. Ajouté à cette triple association ou aux doubles associations contenant le pyrazinamide, un traitement de deux mois est suffisant pour rendre les cultures des poumons

négatives. Pour le traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants ne contenant pas d'isoniazide et de rifampicine, un traitement de deux mois avec le R207910 combiné aux antituberculeux de seconde ligne est suffisant pour rendre les cultures des poumons négatives. Chez les malades atteints d'une tuberculose multirésistante, un traitement de deux mois avec le R207910, combiné aux antituberculeux de seconde ligne, a conduit à une stérilisation des cultures de crachats chez 47,6% des malades comparés à 8,7% des malades ayant reçu seulement les antituberculeux de seconde ligne associés au placebo du R207910 [114].

I.4. Les diamines (laboratoire Sequella Inc.)

Dérivés de l'éthambutol (EMB), SQ109 (1,2 éthylène diamine) est un inhibiteur de la synthèse de la paroi cellulaire de la mycobactérie (cibles inconnues), à un spectre étroit portant sur *M. tuberculosis* et *Mycobacterium bovis* [33].

In vitro, sa CMI₉₀ est excellente variant entre 0,11 et 0,87 µg/ml pour les souches sensibles et résistantes de *M. tuberculosis* (dont celles résistantes à l'EMB) [93,141]. Son activité est dose-dépendante. In vitro et in vivo, le SQ109 est plus efficace que l'EMB et, à quatre fois la CMI, autant que l'INH [93]. In vivo, le SQ109 en monothérapie s'est montré plus bactéricide dès 0,1mg/kg que l'EMB (100mg/kg) dans les poumons et la rate par rapport au groupe de souris non traitées [160]. Le SQ109 s'est révélé synergique in vitro avec la RIF, l'INH à faibles concentrations et le TMC207, et révélé additif avec la streptomycine (STP) [33,160, 229]. Cette interaction se confirme in vivo chez la souris : la substitution de l'EMB par le SQ19 pour de nouvelles combinaisons antituberculeuses RIF–INH–SQ19 et RIF–INH–PZA–SQ19 a renforcé et accéléré l'activité bactéricide par rapport aux associations sans SQ109, avec une quasi-éradication des colonies à la huitième semaine [141,160].

Au final, son pouvoir stérilisant a besoin d'être confirmé par d'autres études. Néanmoins, son excellent pouvoir bactéricide rapide, sa bonne diffusion cellulaire, sa longue demi-vie sont encourageants pour espérer raccourcir la durée du traitement antituberculeux. L'inconvénient est sa métabolisation par le Cytochrome P450. Une étude clinique Ib étudiant des doses multiples de SQ109 à différents dosage est en cours [116].

I.5. Pyrrole LL-3858 (laboratoire Lupin Ltd)

Le moins toxique, le LL-3858 est le plus actif des dérivés pyrrolés avec une CMI entre 0,125 et 0,25 µg/ml, aussi bien sur les souches *M. tuberculosis* sensibles que résistantes, ce qui laisse suggérer un mécanisme d'action nouveau [69,160]. Une synergie avec la RIF a été démontrée in vitro. In vivo chez la souris et le chien, le LL-3858 par voie orale est rapidement absorbé avec des concentrations plasmatiques supérieures à la CMI ; la demi-vie d'élimination et la pic de concentration seraient meilleurs que l'INH [160]. En monothérapie chez la souris, il s'est montré plus bactéricide que l'INH. L'association de LL-3858 aux antituberculeux de première ligne (LL-3858) s'est révélée plus active que le traitement standard, avec stérilisation des tissus pulmonaire et splénique et un taux de rechute nul. Il semble donc que le LL-3858 présente une activité bactéricide et stérilisante. Aucune toxicité n'a été détectée chez l'animal. Le LL-3858 est évalué en phase clinique I [116].

I.6. Les recherches en cours

Actuellement, d'autres molécules [216,230] de modes d'action différents sont en cours d'évaluation préclinique :

- La dipipéridine SQ609 (laboratoire Sequella) [231] :
 - active sur *M. tuberculosis* in vitro et in vivo (souris) par inhibition de la biosynthèse de la paroi cellulaire,
 - peu toxique in vitro,
 - une bonne biodisponibilité orale,
 - un effet post-antibiotique, pas de toxicité retrouvée ;

- Le SQ641 (laboratoire Sequella) [231] : inhibiteur de la translocase I bactérienne qui intervient dans la biosynthèse de la paroi cellulaire ;

- Le synthetase inhibitor FAS20013 (laboratoire FAS-gen) [18,35] : d'après la firme, rapidement bactéricide et stérilisante sur les souches actives et dormantes de *M. tuberculosis* sensible et résistant, à très faibles concentrations (de l'ordre de 1,5 à 50 µg/ml). Son mécanisme serait double (la biosynthèse de la paroi cellulaire et le métabolisme énergétique).

Au stade de la recherche, on trouve :

- les nitrofuranylamides [22,88] : plusieurs composés ont été synthétisés avec une très bonne efficacité sur les formes dormantes de *M. tuberculosis* (CMI de 0,00005 à 0,09µg/ml) sensible et résistant, sans antagonisme avec les molécules du traitement standard ; parmi eux, le Lee 952 serait le meilleur compromis parmi les paramètres pharmacocinétiques. Les quelques mutants ont une résistance croisée avec le PA-824 et l'OPC-67683 ;
- l'inhibiteur de la peptide-déformylase bactérienne BB-3497 [41] : inhibiteur de la maturation des protéines dans les cellules procaryotes, avec une CMI de 0,25 µg/ml. Des études in vivo sont à venir ;
- les pleuromutilines [113]: inhibiteur de la synthèse protéique, en interférant avec la sous unité 50 S du ribosome, mais son métabolisme principalement hépatique est un obstacle à son développement ;
- la phytothérapie : les antituberculeux polyynes issus des racines de *Angelica sinensis* [46].

II. AUTRES VOIES D'ADMINISTRATIONS : THÉRAPIES INHALÉES

L'avantage de cette voie d'administration des antibiotiques est de limiter leur toxicité systémique et de cibler les macrophages alvéolaires. Peu d'études cliniques concernent les antituberculeux.

Chez la souris, l'inhalation de nanoparticules lipidiques solides contenant de la rifampicine, de l'isoniazide et du pyrazinamide permettrait une stérilisation plus rapide des lésions pulmonaires et spléniques [65].

III. TRAITEMENTS NON ANTIBIOTIQUES

Par leurs propriétés stabilisatrices de membranes et inhibitrices de la pompe à efflux, les phénothiazines (thioridazine) pourraient, en théorie, avoir une activité directe sur *Mycobacterium tuberculosis* ou augmenter l'activité bactéricide des antibiotiques [5].

Citons d'autres agents à l'étude : thalidomide, pentoxifylline, lévamisole, TGF- β (*transforming growth factor beta*), interleukine 12, interféron α , etc [183].

IV. LES NOUVEAUX VACCINS

Le BCG, dont l'efficacité est très discutée, ne permet pas d'enrayer l'épidémie mondiale. La recherche d'une nouvelle stratégie de vaccination efficace contre la tuberculose pulmonaire chez l'adulte est ainsi devenue une priorité internationale. Depuis quelques années, en Europe et aux Etats-Unis, plusieurs programmes ont pour objectif d'identifier, de développer et d'évaluer en test clinique des vaccins nouveaux ou améliorés contre la tuberculose. Pour être retenus, ces vaccins doivent montrer une protection efficace chez les adultes des pays de forte endémie, ne doivent pas être altérés par une immunité préalable aux mycobactéries environnementales et doivent être efficaces et surtout inoffensifs sur les personnes infectées par le VIH.

Deux stratégies vaccinales sont envisageables pour une immunisation plus efficace de l'homme contre la tuberculose [7]:

- Elaborer un vaccin rappel du BCG : tout en gardant les avantages de la vaccination par le BCG chez l'enfant, ce vaccin permettrait de prolonger l'immunité chez l'adulte en amplifiant une réponse immunitaire protectrice (Figure 11A). Pour cela, on envisage plutôt un vaccin sous-unitaire ou moléculaire (c'est-à-dire non vivant) composé d'antigènes de *M. tuberculosis*, absents de la souche BCG.
- Remplacer le BCG par un autre vaccin efficace plus longtemps (Figure 11B). Une étude très récente montre que la souche vivante *M. bovis BCG* génèrerait une réponse mémoire plus importante que l'immunisation par ces mêmes bactéries mortes [211]. Pour cette stratégie, les vaccins développés sont donc des souches vivantes mycobactériennes génétiquement modifiées de *M. bovis BCG* ou atténuées de *M. tuberculosis* [100].

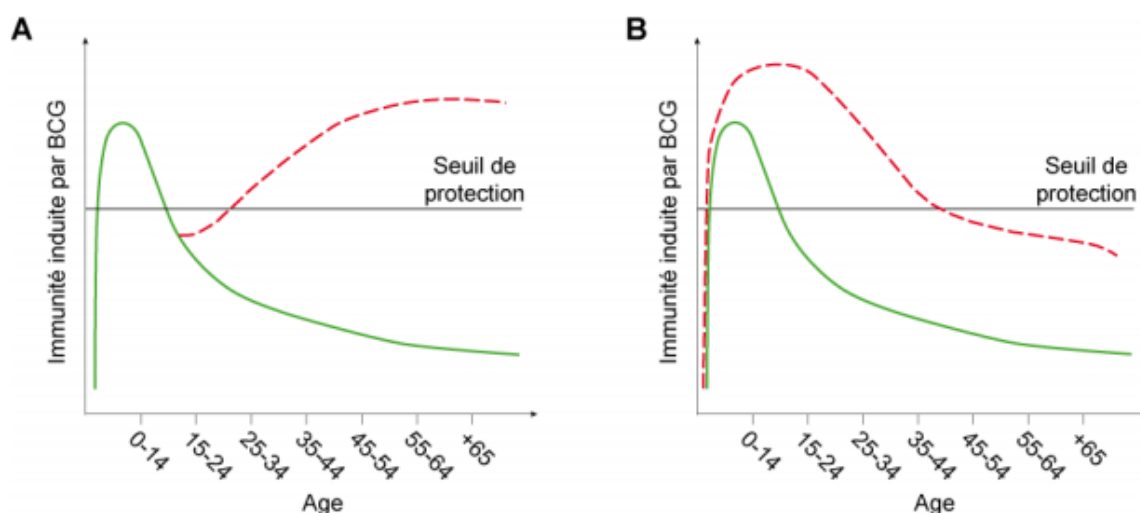


Figure 11: Courbes hypothétiques :

- La courbe en vert représente la protection de l’homme par le vaccin BCG en fonction de l’âge.
- Les courbes en pointillés rouge montrent l’effet espéré A : d’un rappel ou B : d’un nouveau vaccin.
- La ligne en noir montre le seuil arbitraire d’une protection efficace contre la tuberculose.

Un nouveau vaccin doit avoir une courbe qui reste plus longtemps au-dessus de ce seuil et un vaccin rappel a pour but de restaurer l’immunité [8].

Plusieurs vaccins, appartenant à chacune de ces deux catégories, sont en phase I de tests cliniques sur l’homme (Tableau XII).

Tableau XII: Principaux candidats vaccins contre la tuberculose [7].

Nom	Type de vaccin
rBCG30	Vivant, BCG modifié
rBCG Δ ureC: Hly	Vivant, BCG modifié
MVA-85A	Virus de la vaccine modifié
H1/IC31	Sous-unitaire
MTB72f/AS02A	Sous-unitaire
H1/LTK63	Sous-unitaire
H4/IC31	Sous-unitaire

MVA: Modified Vaccinia Ankara; H1: Hybrid 1; H4: Hybrid 4

- Le plus avancé dans les tests cliniques est le vaccin rBCG30. C'est une souche de BCG qui surexprime l'antigène 85B (Ag85B). Cet antigène, impliqué dans la biosynthèse de l'enveloppe externe est un composé présent dans plusieurs candidats vaccin. Bien qu'il soit abondamment sécrété par BCG, sa surexpression semble augmenter la protection chez le cochon d'Inde, ce qui montre l'importance de cette protéine [87]. rBCG30 a été testé en Phase I sur l'homme et semble bien supporté par l'organisme.

-Un autre vaccin BCG recombinant est entré en phase I de test clinique fin 2007. rBCG Δ ureC: Hly est une souche qui exprime la listeriolysine (Hly), protéine qui perce la membrane du phagosome. Pour une activité optimale de Hly, le gène ureC qui code pour une uréase a été interrompu pour éviter la neutralisation du phagosome [73]. L'apoptose des macrophages infectés semble être le mécanisme responsable d'une réponse amplifiée des lymphocytes T CD8+, d'où une meilleure efficacité de ce vaccin [212].

-MVA-85A est un vaccin qui utilise comme vecteur le virus de la vaccine qui exprime Ag85A, un autre membre de la famille des antigènes protecteurs Ag85. Les premiers tests cliniques ont montré qu'il était non pathogène et bien toléré, et qu'il induisait une forte réponse immunitaire, notamment chez les individus ayant été préalablement vaccinés par BCG [122].

-La protéine de fusion Ag85B-ESAT6 (H1) est obtenue à partir des deux antigènes sécrétés Ag85B et ESAT6 qui font individuellement l'objet de nombreuses études confirmant leur antigénicité chez l'homme. Ag85B-TB10.4 (H4) est une autre protéine de fusion faisant intervenir l'antigène TB10.4, qui a des propriétés immunologiques similaires à ESAT6, mais qui, contrairement à cette dernière, est exprimée chez BCG. Dans l'élaboration des vaccins sous-unitaires, le rôle des adjuvants est très important. H1 est actuellement en cours de test avec deux adjuvants différents IC31 [1] (combinaison d'un peptide et d'un oligodeoxynucléotide immunostimulants, pour une administration par injection) ou LTK63 [49] (toxine mutée pour perdre ses propriétés toxiques, pour une administration nasale), et les tests sur H4/IC31 ont commencé en 2007.

-MTB72f est une protéine de fusion des deux antigènes MTB32 et MTB39 qui sont des cibles importantes des lymphocytes T impliqués dans la réponse à médiation cellulaire chez des

patients infectés. Il est formulé avec l'adjuvant AS02A et les résultats des premiers tests cliniques indiquent qu'il est bien toléré chez des sujets sains et induit à la fois une réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale [190].

Plusieurs candidats vaccin ont montré des résultats encourageants suite aux premiers tests cliniques sur l'homme. Mais, les recherches continuent afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire et d'identifier de nouveaux antigènes pour améliorer ces différents vaccins. Toutes ces formulations mettent en jeu des antigènes peptidiques. Cependant, il a été montré que des lipides pouvaient également être impliqués dans la réponse immunitaire contre la tuberculose.



Conclusion

Pour faire face au défi mondial de la tuberculose multirésistant (TB-MDR) et de la tuberculose ultrarésistant (TB-XDR), une injection massive de ressources financières et une extension majeure de ressources humaines s'imposent pour la prévention et la prise en charge des scénarios redoutables de la résistance à l'égard des médicaments. Parmi les priorités qui permettent d'y faire face, la détection rapide de la résistance aux médicaments antituberculeux, l'utilisation des régimes appropriés pour le traitement et le développement de nouveaux médicaments sont d'importance majeure. Les progrès récents dans le séquençage à haut débit de l'ADN permettront de réaliser beaucoup plus vite et à un coût significativement moindre un séquençage du génome complet des souches uniques résistantes aux médicaments, ce qui facilitera l'identification de mécanismes nouveaux et inconnus de résistance aux médicaments et, finalement, conduira à une détection plus efficace de la résistance aux médicaments. Une meilleure compréhension des mécanismes de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux médicaments pourrait entraîner un développement accéléré de nouvelles stratégies pour la maîtrise de la tuberculose résistante aux médicaments. Toutefois, le renforcement des programmes actuels de lutte contre la tuberculose devrait continuer à être assuré au niveau mondial. Un suivi adéquat de la résistance aux médicaments et particulièrement de la TB-MDR/ XDR chez les nouveaux patients ainsi que de sa transmission, la caractérisation moléculaire des souches résistantes aux médicaments et l'analyse du statut immunitaire des patients et de leur susceptibilité génétique sont également nécessaires pour répondre au problème de la bonne forme, de la virulence et de la contagiosité des souches de *M. tuberculosis* résistantes aux médicaments.



Résumé

-Titre : Tuberculose et évolution de la résistance à l'égard des antituberculeux

-Auteur : Hicham FETTAH

-Rapporteur : Professeur Mimoun ZOUHDI

-Mots clés : Tuberculose – BK – Epidémiologie – Traitement – Résistance.

Au début du troisième millénaire la tuberculose reste une réalité, et un problème de santé publique. Un tiers de l'humanité est infecté par le bacille de Koch. On enregistre deux millions de décès annuels. L'Organisation mondiale de la Santé recommande la stratégie DOTS (Traitement de courte durée sous surveillance directe) , pour lutter contre la tuberculose, freiner la transmission de la maladie, éviter le développement et la propagation de la pharmacorésistance.

La sélection des mutants résistants sous l'effet des traitements inappropriés, le manque d'observation et de suivi des malades, les erreurs de gestion et d'approvisionnement de médicaments, et la co-infection par le VIH, ont conduit à l'émergence de nouvelles populations de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes à un ou plusieurs antibiotiques.

Le traitement de la tuberculose maladie à bacilles sensibles est bien codifié. Le régime standard consiste en une association de plusieurs antituberculeuses efficaces selon un schéma de 6 mois, toutefois, le traitement d'une tuberculose multirésistante ou en contexte d'immunodépression est difficile.

Une meilleure connaissance des mécanismes de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux médicaments permettrait l'élaboration d'outils rapides de diagnostic moléculaire et permettrait d'entrevoir des possibilités de développement de nouveaux médicaments pour le traitement de la tuberculose, ainsi que de nouveaux vaccins pour la prévention de la tuberculose latente.

Abstract

- **Title: Tuberculosis and evolution of resistance against anti-tuberculosis**
- **Author: Hicham FETTAH**
- **Rapporteur: Professor Mimoun ZOUHDI**
- **Keywords: Tuberculosis - BK - Epidemiology - Treatment - Resistance.**

At the beginning of the third millennium tuberculosis remains a reality and a public health problem. A third of humanity is infected with the bacillus of Koch. We recorded two million deaths annually. The World Health Organization recommends the DOTS strategy (Directly Observed Treatment, Short-course), to fight against tuberculosis, reduce the spread of the disease, prevent the growth and spread of drug resistance.

The selection of resistant mutants as a result of inappropriate treatment, lack of observation and monitoring of patients, inadequate management and drug supply, and co-infection with HIV, have led to the emergence of new populations of Mycobacterium tuberculosis resistant to one or more antibiotics.

Treatment of tuberculosis bacilli susceptible to disease is well established. The standard regimen is a combination of several effective antituberculous in a schedule of six months. However, treatment of multidrug-resistant or immunosuppression context is difficult.

A better understanding of the mechanisms of resistance of Mycobacterium tuberculosis drug would develop rapid molecular diagnostic tools and would offer opportunities for developing new drugs to treat tuberculosis, and new vaccines for prevention of latent tuberculosis.

ملخص

- العنوان : السل و تطور المقاومة ضد أدوية السل.

- الكاتب : هشام فتاح.

- المشرف : ميمون زهدي.

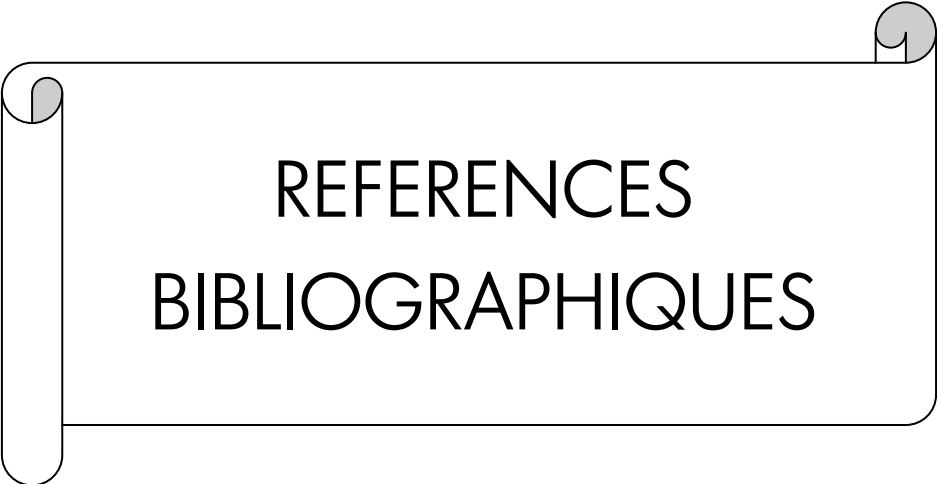
-الكلمات الرئيسية: السل عصية كوخ علم الأوبئة علاج - مقاومة.

في بداية الألفية الثالثة لا يزال السل واقعا و مشكل الصحية العمومية. ثلث البشرية مصاب بعصية كوخ. تسجل مليوني حالة وفاة سنويا بسبب هذا الوباء. توصي المنظمة العالمية للصحة بإستراتيجية المعالجة الكيميائية القصيرة الأمد تحت الإشراف المباشر المعروفة اختصارا بـDOTS ، لمكافحة داء السل، و الحد من انتشار المرض، و منع تطور و انتشار المقاومة للعقاقير.

أدى انتقاء طفرات مقاومة نتيجة استعمال أدوية غير ملائمة، و نقص في الملاحظة و تتبع المريض، و أخطاء في التدبير و التموين، و تشارك الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية، إلى ظهور مجموعات جديدة من السل مقاومة لواحد أو عدة مضادات حيوية.

يعتبر علاج داء السل الحساس جد مقنن و يعتمد على نظام العلاج المعياري الذي يضم مجموعة من الأدوية الفعالة ضد السل التي تستعمل مدة ستة أشهر، غير أن علاج السل المقاوم للأدوية أو في سياق كبت المناعة يبقى جد صعب.

الفهم الجيد للآليات المقاومة لأدوية السل يمكن من تطوير أدوات التشخيص السريع الجزيئية، و سوف يتيح فرصا لتطوير عقاقير جديدة لعلاج السل، و اللقاحات الجديدة للوقاية من السل الكامنة.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Agger E M, Rosenkrands I, Olsen A W, Hatch G, Williams A, et al.** *Vaccine*.2006; 24: 5452-5460.
- [2] **Alangaden G, Kreiswirth B, Aouad A, et al.** Mechanism of resistance to amikacin and kanamycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*.1998; 42: 1295–1297.
- [3] **Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Pérez –Fernández Turégano C, Garcia De Viedma D, Diaz-Infantes M, et al.** In vitro activities of Linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous. *Antimicrob Agents Chemother*.2003; 47: 416-7.
- [4] **Allen BW et Mitchison DA.** Amikacin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle*.1983; 64: 111-8.
- [5] **Amaral L, Viveiros M, et Kristiansen JE.** Non-antibiotics": alternative therapy for the management of MDRTB and MRSA in economically disadvantaged countries. *Curr Drug Targets*.2006; 7: 887-91.
- [6] **American Thoracic Society Documents.** ATS/CDC/IDSA/official joint statement on treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*.2003; 167: 603-62.
- [7] **Andersen P.** *Nat. Rev. Microbiol*.2007, 5, 484-487.
- [8] **Andersen P et Doherty T M.** *Nat. Rev. Microbio*. 2005; 3 : 656-662.
- [9] **Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, et al.** *inhA*, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*.1994; 263: 227–230.
- [10] **Bastian I et Colebunders R.** Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs*.1999; 58: 633-61.

- [11] **Bastian I, Rigouts L, et Van Deun A.** Directly observed treatment, short-course strategy and multidrug-resistant tuberculosis: are any modifications required? *Bulletin of the World Health Organization*.**2000**; 78 (2): 238-251.
- [12] **Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Daley CL et al.** Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*.**1999**; 353:444-9.
- [13] **Bemer P, Bodmer T, Munzinger J, Perrin M, Vincent V, et al.** Multicenter evaluation of the MB/BACT System for susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol*.**2004**; 42: 1030-4.
- [14] **Bemer P, Palicova F, Rüch-Gerdes S, Drugeon HB, et Pfyffer GE.** Multicenter evaluation of fully automated BACTEC Mycobacterial Growth Indicator Tube 960 System for susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol*.**2002**; 40: 150-4.
- [15] **Biava M.** News trends in development of antimicrobial compounds. *Infect Disord Drug Targets*.**2006**; 6:159-72.
- [16] **Billy C et Lévy-Bruhl D.** *La Revue de médecine interne*. **2007** ; 28 :151–160.
- [17] **Billy C et Perronne C.** Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*.**2004**; 8-038-C-30.
- [18] **Biopharmaceutics** studies with a novel, but poorly water soluble, anti-infective agent to maximize its systemic exposure in preclinical studies. AAPS annual meeting and exposition **2005**.
- [19] **Bouvet E et Casalino E.** Chimio prophylaxie des maladies infectieuses. *EMC, Maladies infectieuses*.**2009** ; 8-002-D-10.

- [20] **Brock I, Munk ME, Kok-Jensen A, et Andersen P.** Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis.* **2001**; 5: 462-7.
- [21] **Brooks JV, Furney SK, et Orme IM.** Metronidazole therapy in mice infected with tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* **1999**; 43: 1285-8.
- [22] **Budha NR.** Pharmacokinetically-guided lead optimization of nitrofuranylamide Anti-tuberculosis agents. *AAPS J.* **2008**; 10:157-65.
- [23] **Calendrier vaccinal 2008.** *Bull Epidemiol Hebd.* 2008; 16-17: 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- [24] **Caminero J A.** Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc lung Dis.* **2006**; 8: 829-37.
- [25] **Cantazaro A et Davidson BL.** Rapid diagnostic tests for tuberculosis. What is the appropriate use? *Am J Respir Crit Care Med.* **1997**; 155:1804-14.
- [26] **Canetti G, Rist N, et Grosset J.** Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. *Rev Tuberc Pneumol.* **1963**; 27: 291-8.
- [27] **Carbonnelle B, Dailloux M, Lebrun L, Maugein J, et Pernet C.** Mycobactéries. Mycobactérioses. Cahier de formation biologie médicale N° 29, Bioforma, Paris, **2003**.
- [28] **Caron F et Humbert G.** In : Médicaments anti-infectieux. *Paris : Flammarion Médecine-science.* **1994** ; P. 103-21.

- [29] **Centers for Disease Control and prevention (CDC)**. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampicin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.***2000**; 49 (9): 185-9.
- [30] **Centre National des Maladies Respiratoires**, France. Rapport : La tuberculose. *Lancet.***2000** ; 01 :2 p.
- [31] **[Chambers HF, Moreau D, Yajko D, Miick C, Wagner C, et al.** Can penicillins and other beta-lactam antibiotics be used to treat tuberculosis? *Antimicrob Agents Chemother.***1995**; 39: 2620-4.
- [32] **Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh ML, et al.** Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.***2004**; 169: 1103-9.
- [33] **Chen P.** Synergistic interactions of SQ109, a new ethylene diamine, with front-line antitubercular drugs in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.***2006**; 58:332-7.
- [34] **Chiang CY, Enarson DA, Yu MC, Bai KJ, Huang RM, et al.** Outcome of pulmonary multidrug-resistant of tuberculosis: a 6-year follow-up study. *Eur Respir J.***2006**; 28: 980-5.
- [35] **Chu W L.** News drug proves effective against resistant and latent TB. **2006**
[disponible sur www.drugsearcher.com/emerging-targets] (Consulté en janvier 2009).
- [36] **Cohn DL, Bustreo F, et Raviglion MC.** Drug resistance tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD global surveillance project. *Clin. Infect. Dis.***1997**; 24 (1): 121-S130.

- [37] **Cooksey R C, Morlock G P, McQueen A, et al.** Characterization of streptomycin resistance mechanisms among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients in New York City. *Antimicrob Agents Chemother.* **1996**; 40: 1186–1188.
- [38] **Corbett EL, Charalambous S, Moloji VM, Fielding K, Grant AD, et al.** Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners. *Am J Respir Crit Care Med.* **2004**; 170(6):673-9.
- [39] **Coulon JP et Piette E.** Tuberculose. *Encycl Méd Chir.* **2001**; 22-047-A-10, 14p.
- [40] **Crofton J, Chaulet P, et Maher D.** Guidelines for the management of drug resistant tuberculosis. World Health Organization. **1997** ed WHO/TB/96.210.
- [41] **Cynamon HM.** BB-3497, a peptide deformylase inhibitor, is active against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother.* **2004 Feb**; 53:403-5.
- [42] **Cynamon MH, Klemens SP, et Sharpe SA.** Chase S Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother.* **1999**; 43: 1189-91.
- [43] **Davies J, Gorini L, et Davis B.** Misreading of RNA codewords induced by aminoglycoside antibiotics. *Mol Pharmacol.* **1965**; 1: 93–106.
- [44] **De Beenhouwer H, Lhiang Z, Jannes G, et al.** Rapid detection of rifampicin resistance in sputum and biopsy specimens from tuberculosis patients by PCR and line probe assay. *Tuber Lung Dis.* **1995**; 76:425-30.
- [45] **De Jager P et Van Altene R.** Hearing loss and nephrotoxicity in long term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* **2002**; 6: 622-7.

- [46] **Deng S.** Anti-TB polyynes from the roots of *Angelica sinensis*. *Phytother Res.* **2008**; 22:878-82.
- [47] **Denis F , Ploy M C , Martin C , et Bingen E.** Bactériologie médicale - Techniques usuelles 2007.
- [48] **Deretic V, Philipp W, Dhandayuthapani S, et al.** *Mycobacterium tuberculosis* is a natural mutant with an inactivated oxidative stress regulatory gene: implications for sensitivity to isoniazid. *Mol Microbiol.* **1995**; 17: 889–900.
- [49] **Dietrich J, Andersen C, Rappuoli C, Doherty T M, Jensen C G, et al.** *J. Immunol.* **2006**; 177: 6353-6360.
- [50] **Direction de l’Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies (DELM),** Services des Maladies Respiratoires (Maroc).
- [51] **Dr Muriel Macé Ködmön C et coll.** Multidrug-and extensively drug-resistant tuberculosis: a persistent problem in the European Union and European economic area. *Euro Surveill.* **2010**; 15(11): 19519.
- [52] **Drobniewski F, Pozniak A, et Uttley A.** Tuberculosis and AIDS. *J Med Microbiol.* **1995**; 43: 85-91.
- [53] **Dissemann E.** Experience with cyclosérine. *Scand J Respir Dis.* **1970**; 71: 239-43.
- [54] **Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V et Raviglione M C.** Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA.* **1999**; 282: 677-686.
- [55] **El houssine C, Laraqui H, Rahhali A E.** Apport de médecine du travail dans la lutte contre la tuberculose au Maroc. *Cahier santé.* **2001**; N° 2: 95-100.

- [56] **Eltringham IJ et Drobniewski F.** Multidrug resistant tuberculosis: etiology, diagnosis and outcome. *Br. Med. Bull.* **1998**; 54 (3): 569-78.
- [57] **Escudero E, Peña JM, Alvarez-Sala R, Vazquez JJ, et Ortega A.** Multidrug-resistant tuberculosis without HIV infection: success with individualized therapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* **2006**; 10: 409-14.
- [58] **Fattorini L, Tan D, Iona E, Mattei M, Giannoni F, et al.** Activities of moxifloxacin alone and in combination with other antimicrobial agents against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* Infection in BALB/c Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* **2003**; 47: 360-2.
- [59] **Feng Z et Barletta RG.** Role of *Mycobacterium smegmatis* D-alanine: D-alanine ligase and D-alanine racemase in the mechanisms of action and of resistance to the peptidoglycan inhibitor D-cycloserine. *Antimicrob Agents Chemother.* **2003**; 47: 291-3.
- [60] **Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, et al.** Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet.* **2006**; 367: 1328-34.
- [61] **Finken M, Kirschner P, Meier A, et al.** Molecular basis of streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: alterations of the ribosomal protein S12 gene and point mutations within a functional 16S ribosomal RNA pseudoknot. *Mol Microbiol.* **1993**; 9: 1239–1246.
- [62] **Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, et Grosset J.** Outcome of multidrug-resistant tuberculosis in France: a nationwide case control study. *Am J Respir Crit Care Med.* **1999**; 160:587-93.
- [63] **Fortun J.** Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother.* **2005**; 56: 180-5.

- [64] **Fraser A, Paul M, Attamna A, et Leibovici L.** Treatment of latent tuberculosis in persons at risk for multidrug-resistant tuberculosis: systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.*2006; 1:19-23.
- [65] **Fréchet-Jachym M et Métivier N.** Tuberculose résistante. *EMC, Pneumologie.* 2009 ; 6-019-A-35.
- [66] **Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, et Dye C.** Tuberculosis. *Lancet.*2003; 362:887-99.
- [67] **Frippiat F, Bergiers C, Michel C, Dujardin JP, et Derue G.** Severe bilateral optic neuritis associated with prolonged linezolid therapy. *J Antimicrob Chemother.*2004; 53: 1114-5.
- [68] **Froeschle JE, Ruben FL, et Bloh AM.** Immediate hypersensitivity reactions after use of tuberculin skin testing. *Clin Infect Dis.*2002; 34: E12-3.
- [69] **Ginsberg AM.** Emerging drugs for active tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med.*2008; 29:552-9.
- [70] **Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing.** WHO report 2006. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2006.362).
- [71] **Global tuberculosis control 2009: surveillance, planning, financing.** Geneva: WHO; 2009.
- [72] **Glynn JR.** Resurgence of tuberculosis and the impact of the HIV infection. *Br. Med. Bull.*1998; 54(3): 579-93.
- [73] **Grode L, Seiler P, Baumann S, Hess J, Brinkmann V, et al.** *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 2472-2479.
- [74] **Groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique de France.** Epidemiology of tuberculosis. *Médecine et maladies infectieuses.*2004; 34 : 344-349.

- [75] **Grosset J.** Diagnostic bactériologique de la tuberculose. *Rev prat.* **1996.** N° 46.1337-43.
- [76] **Grosset J, Truffot-pernot C, et Lounis N.** Mycobactéries, place de l'amikacine : de nouveaux schémas thérapeutiques. *Lettre Infectiol.***1995; 10: 19-21.**
- [77] **Harboe M, Malin AS, Dockrell HS, Wiker HG, Ulvund G, et al.** B-cell epitopes and quantification of the ESAT-6 protein of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun.***1998; 66: 717-23.**
- [78] **Hazbon M H, Brimacombe M, Bobadilla del Valle M, et al.** Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.***2006; 50: 2640–2649.**
- [79] **Heifets L.** Qualitative and quantitative drug-susceptibility tests in mycobacteriology. *Am Rev Respir Dis.***1988; 137: 1217-22.**
- [80] **Heifets L et Desmond E.** Clinical mycobacteriology laboratory. In: Cole S, Eisenach K, McMurray D, Jacobs W Jr, eds. Tuberculosis and the tubercle bacillus. *Washington DC, USA: ASM Press.***2005; pp: 49–70.**
- [81] **Heym B, Alzari P M, Honore N, et al.** Missense mutations in the catalase-peroxidase gene, *katG*, are associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol.***1995; 15: 235–245.**
- [82] **Heym B, Stavropoulos E, Honore N, et al.** Effects of overexpression of the alkyl hydroperoxide reductase AhpC on the virulence and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun.***1997; 65: 1395–1401.**

- [83] **Hillemann D, Rüsç-Gerdes S, et Richter E.** Evaluation of the GenoType MTBDRplus Assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. *J Clin Microbiol.***2007**; 45: 2635-40.
- [84] **Hillemann D, Rüsç-Gerdes S, et Richter E.** Feasibility of the GenoType MTBDRsl Assay for fluoroquinolone, amikacine, capreomycin and ethambutol resistance testing *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. *J Clin Microbiol.***2009**; 47:1767-72.
- [85] **Hirschel B.** Infections due to non tuberculosis mycobacteria. In: Longo DL Harrison's principales of internal medicine. *New York: McGraw-Hill, 2000.*
- [86] **Honore N, Marchal G, et Cole S T.** Novel mutation in 16S rRNA associated with streptomycin dependence in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.***1995**; 39: 769–770.
- [87] **Horwitz M A et Harth G.** *Infect. Immun.***2003**; 71: 1672-1679.
- [88] **Hurdle JG.** A microbiological assessment of novel nitrofuranyl amides a anti-tuberculosis agents. *J Antimicrob Chemother.***2008**; 62:1037-45.
- [89] **Iona E, Giannoni F, Pardini M, Brunori L, Orefici G, et al.** Metronidazole plus rifampicin sterilizes long-term dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.***2007**; 51: 1537-40.
- [90] **Iseman MD.** Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.***1993**; 329: 784-91.
- [91] **Janin YL.** Antituberculosis drugs: ten years of research. *Bioorg Med Chem.***2007**; 15:2479-513.
- [92] **Jeanne M et Audrey C.** La résistance aux antituberculeux. *Revue francophone des laboratoires - Mai 2010 - N°422 // 43.*

- [93] **Jia L.** Pharmacodynamics and pharmacokinetics of SQ109, a new diamine-based antitubercular drug. *Br J Pharmacol.***2005**; 144:80-7.
- [94] **Ji L, Lounis L, Truffot-Pernot C, et al.** In vitro and in vivo activities of levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.***1995**;39:1341-4.
- [95] **Jindani A, Aber VR, Edwards EA, et Mitchison DA.** The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.***1980**; 121: 939-49.
- [96] **Johansen S, Maus C, Plikaytis B, et al.** Capreomycin binds across the ribosomal subunit interface using tlyA-encoded 2'- O-methylations in 16S and 23S rRNAs. *Mol Cell.***2006**; 23: 173–182.
- [97] **Johnson PD, Stuart RL, Grayson ML, Olden D, Clancy A, et al.** Tuberculin-purified protein derivative, MPT-64-, and ESAT-6-stimulated gamma interferon responses in medical students before and after *Mycobacterium bovis* BCG vaccination and in patients with tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol.***1999**; 6: 934-7.
- [98] **Jouveshomme S et Dautzenberg B.** La chimiothérapie antituberculeuse. *Rev Mal Respir.***1997**; 14: 5S88-5S104.
- [99] **Justensen US, Andersen AB, Klitgaard NA, Brosen K, Gerstoft J, et al.** Pharmacokinetics interaction between rifampicin and combination of Indinavir and low dose ritonavir in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.***2004**; 38: 426-9.
- [100] **Kamath A T, Fruth U, Brennan M J, Dobbelaer R, Hubrechts P, et al.** *Vaccine.***2005**; 23: 3753-3761.
- [101] **Kapp C.** XDR tuberculosis spreads across South Africa. *Lancet.***2007**; 369: 729.

- [102] **Kennedy N, Barger L, et Curram J.** Randomized controlled trial of drug regimen that include ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* **1996**; 22: 827-33.
- [103] **Kim HJ, Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, et Lee EG.** Ambulatory treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients at a chest clinic. *Int J Tuberc Lung Dis.* **2001**; 12: 1129-36.
- [104] **Kim HJ, Kang CH, Kim YT, Sung SW, Kim JH, et al.** Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* **2006**; 28: 576-80.
- [105] **Kritski AL, Rodrigues de Jesus LS, et Antdrate M.** Retreatment tuberculosis cases: factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest.* **1997**; 111: 1162-7.
- [106] **Laboratoire Elsevier.** OPC-67683. Tuberculosis [serial online] **2008**; 88:132-3 [available from: URL: <http://www.sciencedirect.com>] (Consulté en janvier 2009).
- [107] **Laloo UG, Naidoo R, et Ambaram A.** Recent advance in the medical and surgical treatment of multi-drug resistant tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med.* **2006**; 12: 179-85.
- [108] **Laughon BE.** New tuberculosis drugs in development. *Curr Top Med Chem.* **2007**; 7: 463-73.
- [109] **Lebrun L, Espinasse F, Poveda JD, et Vincent-Levy-Frebault V.** Evaluation of non radioactive DNA probes for identification of mycobacteria. *J Clin Microbiol.* **1992**; 30: 2476-8.
- [110] **Lehmann J.** Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis. *Lancet.* **1946**; 251: 15-6.

- [111] **Lenaert AJ.** Preclinical testing of the nitroimidazopyran PA-824 for activity against Mycobacterium Tuberculosis in a series of in vitro and in vivo models. *Antimicrob Agents Chemother.***2005**; 49: 2294-301.
- [112] **Li X.** Synthesis and antitubercular activity of 7-(R)- and 7-(S)-methyl-2-nitro-6-(S)-(4-(trifluoromethoxy)benzyloxy)-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazines, analogues of PA-824. *Bioorg Med Chem Lett.***2008**; 18: 2256-62.
- [113] **Lounis N.** Combinations of R207910 with drugs used to treat multidrug-resistant tuberculosis have the potential to shorten treatment duration. *Antimicrob Agents Chemother.***2006**; 50:3543-7.
- [114] **Lounis N, et al.** R207910 (TMC207) : un nouvel antibiotique pour le traitement de la tuberculose. *Med Mal Infect.***2009**; doi:10.1016/j.medmal.2009.09.007.
- [115] **Manjunatha UH.** Identification of a nitroimidazo-oxazine specific protein involved in PA-824 resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Proc Natl Acad SciUSA.***2006**; 103: 431-6.
- [116] **Marigot-Outtandy D et Perronne C.** Les nouveaux antituberculeux. *Société de réanimation de langue française.* doi:10.1016/j.reaurg.2009.03.007.
- [117] **Matrat S, Veziris N, Mayer C, et al.** Functional analysis of DNA gyrase mutant enzymes carrying mutations at position 88 in the A subunit found in clinical strain of Mycobacterium tuberculosis resistant to fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother.***2006**; 50:4170-3.
- [118] **Matsumoto M.** OPC-67683, a Nitro-Dihydro-Imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med.***2006**; 3: 2131-44.
- [119] **Mattie H, Craig WA, et Pechere PC.** Determinants of efficacy and toxicity of aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother.***1989**; 24: 281-93.

- [120] **Maus C E, Plikaytis B B, et Shinnick T M.** Molecular analysis of cross-resistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.***2005**; 49: 3192–3197.
- [121] **Maus C E, Plikaytis B B, et Shinnick T M.** Mutation of *tlyA* confers capreomycin resistance in *M.tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.***2005**; 49: 571–577.
- [122] **McShane H, Pathan A A, Sander C R, Keating S M, Gilbert S C, et al.** *Nat. Med.***2004**; 10: 1240-1244.
- [123] **Medical Research Council.** Various combinations of isoniazid with streptomycin or with PAS in the treatment of pulmonary tuberculosis; seventh report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee. *BMJ.***1955**; 1: 435-45.
- [124] **Menzies D.** Administering and reading tuberculin skin tests. In: Reichman LB, Andriote J-M, editors. Guidelines for the diagnosis of Latent Tuberculosis Infection for the 21st century. *New Jersey: Medical School National Tuberculosis Center.***2002**; P. 33-8.
- [125] **Middlebrook G.** Isoniazid resistance and catalase activity of tubercle bacilli. *Am Rev Tuberc.***1954**; 69: 471–472.
- [126] **Mingeot-Leclercq MP et Tulkens P.** Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.***1999**; 43: 1003-12.
- [127] **Mitchison D A.** The action of anti-tuberculosis drugs in short course chemotherapy. *Tubercle.***1985**; 66: 219–225.
- [128] **Mitchison D A.** Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc lung Dis.***2000**; 4: 796-806.

- [129] **Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, et al.** Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med.*2004; 170: 59-64.
- [130] **Mukherjee JS, Joseph JK, Rich ML, Shin SS, Furin JJ, et al.** Clinical and programmatic considerations in the treatment of MDR-TB in children: a series of 16 patients from Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis.*2003; 7: 637-44.
- [131] **Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, Joseph JK, Virú FA, et al.** Programmers and principals in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet.*2004; 363: 474-81.
- [132] **Munsiff SS, Ahuja SD, Li J, et Driver CR.** Public-private collaboration for multidrug-resistant tuberculosis control in New York City. *Int J Tuberc lung Dis.*2006; 10: 639-48.
- [133] **Murray C et Salomon J.** Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. *Proc Natl Acad Sci USA.*1998; 95: 13881-13886.
- [134] **Murray JF.** Tuberculosis and HIV infection: a global perspective. *Respiration.*1998; 65: 335-42.
- [135] **Murray JF.** La tuberculose dans le monde: situation et perspective en l'an 2001 (Tuberculosis worldwide.). *Rev Mal Respir.*2001; 18: 479-484.
- [136] **Nadler JP, Berger J, Nord JA, Cofsky R, et Saxena M.** Amoxicillin-clavulanic acid for treating drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Chest.*1991; 99: 1025-6.
- [137] **Nair J, Rouse D A, Bai G H, et al.** The *rpsL* gene and streptomycin resistance in single and multiple drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol.*1993; 10: 521-527.
- [138] **Nathanson E, Gupta R, Huamani P, Leimane V, Pasechnikov AD, et al.** Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis.*2004; 8: 1382-4.

- [139] **Nathanson E, Lambregts-Van Weezenbeek C, Rich ML, Gupta R, Bayona J, et al.** Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. *Emerg Infect Dis.*2006; 12: 1389-97.
- [140] **Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, et Kivisto KT.** Pharmacokinetic interactions with rifamicin: clinical relevance. *Clin pharmacokinet.*2003; 42 (9): 819-50.
- [141] **Nikonenko V.** Drug therapy of experimental tuberculosis (TB): improved outcome by combining SQ109, a new diamine antibiotic, with existing TB drugs. *Antimicrob Agents Chemother.*2007; 51:1563-5.
- [142] **Nissapatorn V, Kuppusamy I, Jamaiah I, Fong MY, Rohela M, et al.** Tuberculosis in diabetic patients: a clinical perspective. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.*2005; 36: 213-20.
- [143] **Nolan CM et Goldberg SV.** Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampicin, ethambutol and pyrazinamide for 6 month. *Int J Tuberc lung Dis.*2002; 11: 952-8.
- [144] **Nuermberger E.** Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.*2008; 52:1522-4.
- [145] **Nunn P, Zignol M, Jaramillo E, Wright A, et Getahun H.** Tb drug resistance: is it really a threat to Africa? *Ethiopian Med J.* 2007; 45(4):399-404.
- [146] **O'Brien RJ.** New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. *Clin Chest Med.*2005; 26: 327-40.
- [147] **Okamoto S, Tamaru A, Nakajima C, et al.** Loss of a conserved 7-methylguanosine modification in 16S rRNA confers low-level streptomycin resistance in bacteria. *Mol Microbiol.*2007; 63: 1096–1106.

- [148] **Organisation Mondiale de la Santé** : DOTS-Plus for multi-drug resistant tuberculosis. Introduction DOTS-Plus and the Green-Light Committee.
- [149] **Organisation Mondiale de la Santé** : WHO/CDS/TB/2000. 279. Lignes directrices relatives à la mise en place des projets pilotes « DOTS-Plus » pour la prise en charge de la tuberculose à bacilles multirésistants [TB-MR].
- [150] **Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, Whitehead L, et Loeb M**. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. *CMA J.*2002; 167: 131-6.
- [151] **Park IN, Hong SB, Oh YM, Kim MN, Lim CM, et al**. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother.*2006; 58: 701-4.
- [152] **Partners in Health**. The PIH guide to the medical management of multidrug-resistant, Boston. 2003.
- [153] **Patel AM et McKeon J**. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculosis drugs. *Drug Saf.*1995; 12: 1-25.
- [154] **Peloquin CA, Henshaw TL, Huitt GA, Berning SE, Nitta A, et al**. Pharmacokinetic evaluation of para-aminosalicylic acid granules. *Pharmacotherapy.*1994; 14: 40-6.
- [155] **Peloquin CA, Min Z, Adam RD, Singleton MD, et Nix DE**. Pharmacokinetics of para-aminosalicylic acid granules under four dosing conditions. *Ann Pharmacother.*2001, 35: 1332-8.
- [156] **Peloquin CA**. Pharmacology of the antimicrobial drugs . *Med Clin North Am.*1993; 77: 1253-62.
- [157] **Peloquin CA**. Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drugs. *Clin Chest Med.*1997; 18: 79-87.

- [158] **Piddock LJ, Williams KJ, et Ricci V.** Accumulation of rifampicin by *Mycobacterium aurum*, *Mycobacterium smegmatis* and *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother.* **2000**; 45:159-65.
- [159] **Polard E.** La pharmacovigilance des antibiotiques. Exemples de quelques effets indésirables rapportés avec les bêta-lactamines, les fluoroquinolones, les macrolides et les cyclines. *Lettre Infectiol.* **2005**; 20: 238-46.
- [160] **Protopopova M.** In search of new cures for tuberculosis. *Med Chem.* **2007**; 3: 301-16.
- [161] **Ramakrishnan L, Federspiel N, et Falkow S.** Granuloma-specific expression of *Mycobacterium* virulence proteins from the glycine-rich PEPGRS family. *Science.* **2000**; 288: 1436-9.
- [162] **Rapport de l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) et de l'OMS/Europe.**
- [163] **Rapport de l'organisation mondiale de la santé 2009**
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/> (Consulté en septembre 2010).
- [164] **Rapport National 2009 Ministère de la santé.**
<http://www.pnud.org.ma/pdf/rapports/omd2009Fr.pdf> (Consulté en septembre 2010).
- [165] **Raviglione M.** XDR-TB entering the post antibiotic era? *Int J Tuberc Lung Dis.* **2006**; 10: 1185-7.
- [166] **Raviglione MC et O'Brien RJ.** Tuberculosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed., New York: McGraw-Hill. 2005*; p. 953-66.
- [167] **Raviglione MC et Smith IM.** XDR tuberculosis-implications for global public health. *N Engl J Med.* **2007**; 356: 656-9.

- [168] **Rengarajan J, Sasseti CM, Naroditskaya V, et al.** The folate pathway is a target for resistance to the drug para-aminosalicylic acid (PAS). *Mycobact Molecul Microbiol.*2004; 53(1):275-82.
- [169] **Richeldi L, Ewer K, Losi M, Roversi P, Fabbri LM, et al.** Repeated tuberculin testing does not induce false positive ELISPOT results. *Thorax.*2006; 61:180.
- [170] **Richter E, Weizenegger M, Rusch-Gerdes S, et Niemann S.** Evaluation of Genotype MTBC assay for differentiation of clinical Mycobacterium tuberculosis complex isolates. *J Clin Microbiol.*2003; 41: 2672-5.
- [171] **Robert J, Veziris N, Truffot-Pernot C, Grigorescu C, et Jarlier V.** La tuberculose multirésistante en France: surveillance et prise en charge, 1992-2002. *Bull Epidemiol Hebd.*2005 (n° 17-18): 78-80.
- [172] **Rodriguez JC, Ruiz M, Lopez M, et Royo G.** In vitro activity of moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Antimicrob Agents.*2002; 20: 464-7.
- [173] **Rozwarski D A, Grant G A, Barton D H, et al.** Modification of the NADH of the isoniazid target (InhA) from *Mycobacterium tuberculosis*. *Science.*1998; 279: 98–102.
- [174] **Ruiz P, Gutierrez J, Zerolo FJ, et Casal M.** GenoType Mycobacterium assay for identification of mycobacterial species isolated from human clinical samples by using liquid medium. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3076-8.
- [175] **Ruiz-Serrano MJ, Alcalá L, Martínez L, Díaz M, Marin M, et al.** In vitro activities of six fluoroquinolones against 250 clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis Susceptible or resistant to first-line anti-tuberculosis drugs. *Antimicrob Agents Chemother.*2000; 44: 2567-8.

- [176] **Safi H, Sayers B, Hazbon MH, et al.** Transfer of embB codon 306 mutations into clinical *Mycobacterium tuberculosis* strains alters susceptibility to ethambutol, isoniazid and rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.***2008**; 52: 2027-34.
- [177] **Saliu YO.** Bactericidal activity of OPC-67683 against drug-tolerant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother.***2007**; 60:994-8.
- [178] **Sasaki H.** Synthesis and antituberculosis activity of a novel series of optically active nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazoles. *J Med Chem.***2006**; 49:7854-60.
- [179] **Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Bayers N, Hesselning PB, et al.** Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics.***2002**; 109: 765-71.
- [180] **Schluger NW et Rom WN.** The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.***1998**; 157:679-91.
- [181] **[181] Scorpio A, Lindholm-Levy P, Heifets L, et al.** Characterisation of pncA mutations in pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.***1997**; 41:540-3.
- [182] **Senneville E.** L'usage des anciens tuberculeux non usuels dans le traitement des tuberculoses multirésistantes. *Lettre Infectiol.***1997**; 12(3): 90-9.
- [183] **Sharma S et Mohan A.** Multidrug-resistant tuberculosis: a menace that threatens to destabilize tuberculosis control. *Chest.***2006**; 130: 261-72.
- [184] **Sharma SK.** Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Infect Genet Evol.***2004**; 4: 167-70.
- [185] **Sherman D R, Sabo P J, Hickey M J, et al.** Disparate responses to oxidative stress in saprophytic and pathogenic mycobacteria. *Proc Natl Acad Sci USA.***1995**; 92: 6625–6629.

- [186] **Shin S, Guerra D, Rich M, Seung KJ, Mukherjee J, et al.** Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin Infect Dis.*2003; 36: 996-1003.
- [187] **Singla R et Khan N.** Does diabetes predispose to the development of multidrug-resistant tuberculosis? *Chest.*2003; 123: 308-9.
- [188] **Sipgelman MK.** New tuberculosis therapeutics: a growing pipeline. *J Infect Dis.*2007; 196: S28-34.
- [189] **Sirgel FA, Donald PR, Odhiambo J, Githui W, Umapathy KC, et al.** A multicentre study of the early bactericidal activity of antituberculosis drugs. *J Antimicrob Chemother.*2000; 45: 859-70.
- [190] **Skeiky Y A, Alderson M R, Owendale P J, Guderian J A, Brandt L, et al. J.** *Immunol.*2004; 172: 7618-7628.
- [191] **Slovic BS, Plitman JD, et Haas DW.** The case against anergy testing as a routine adjunct to tuberculin skin testing. *Jama.*2000; 283: 2003-7.
- [192] **Spies F S, da Silva P E, Ribeiro M O, et al.** Identification of mutations related to streptomycin resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and possible involvement of efflux mechanism. *Antimicrob Agents Chemother.*2008; 52:2947–2949.
- [193] **Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcón E, Rapiti E, et al.** Feasibility and cost-effectiveness of standardized second-line drug treatment for chronic tuberculosis. *Lancet.*2002; 359: 1980-9.
- [194] **Suddep NR, Mokeerjee AL, Obasanjo O, et Chaaissou RE.** Errors in the treatment of tuberculosis in Baltimore. *Chest.*2000; 117(3): 734-7.

- [195] **Suzuki Y, Katsukawa C, Tamaru A, et al.** Detection of kanamycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by identifying mutations in the 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol.***1998**; 36: 1220–1225.
- [196] **Tahaoglu K, Törün T, Sevim T, Ataç G, Kir A, et al.** The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med.***2001**; 345: 170-4.
- [197] **Takiff HE, Salazar L, Guerrero C, Philipp W, Huang WM, et al.** Cloning and nucleotide sequence of *Mycobacterium tuberculosis* gyrA and gyrB genes and detection of quinolone resistance mutations. *Antimicrob Agents Chemother.***1994**; 38: 773-80.
- [198] **Tortoli E, Mariottini A, et Mazzarelli G.** Evaluation of INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2: improved reverse hybridization multiple DNA probe assay for mycobacterial identification. *J Clin Microbiol.***2003**; 41: 4418-20.
- [199] **Törün T, Güngör G, Ozmen I, Bölükbaşı Y, Maden E, et al.** Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.***2005**; 9: 1373-7.
- [200] **Truffot-PC, Véziris N, et Sougakoff W.** *Presse Med.***2006**; 35: 1737–1744.
- [201] **Tyagi S.** Bactericidal activity of the nitroimidazopyran PA-824 in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.***2005**; 49: 2289-93.
- [202] **Varaine F, Henkens M, et Grouzard V.** Guide pratique à l’usage des médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé. Tuberculose, troisième édition (2010).
- [203] **Veziris N, Aubry A, et Truffot-Pernot C.** Argumentation sur la durée des traitements antituberculeux. *Press Med.***2006**; 35: 1758-64.
- [204] **Veziris N et Jarlier V.** Nouveaux outils de diagnostic de la tuberculose : la révolution n’est pas encore achevée. *Rev Mal Respir.***2004**; 21: 897-9.

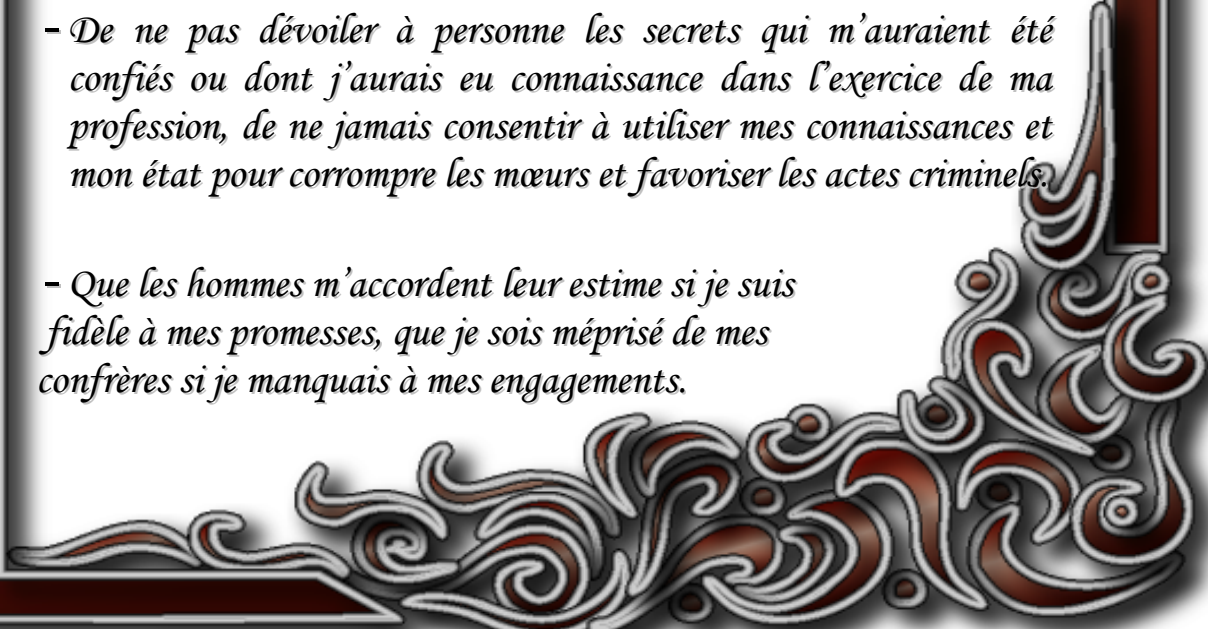
- [205] **Vilcheze C, Av-Gay Y, Attarian R, et al.** Mycothiol biosynthesis is essential for ethionamide susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol.*2008; 69: 1316–1329.
- [206] **Viveiros M, Leandro C, Rodrigues L, et al.** Direct application of INNO-LiPA Rif.TB Line Probe Assay for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains and detection of rifampin resistance in 360 smear positive respiratory specimens from an area of high incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Clin Microbiol.*2005; 43:4880-4.
- [207] **Wang F, Langley R, Gulten G, Dover LG, Besra GS, et al.** Mechanism of thioamide drug action against tuberculosis and leprosy. *J Exp Med.*2007; 204: 73-8.
- [208] **Wang S et Tay L.** Evaluation of three nucleic acid amplification methods for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens. *J Clin Microbiol.*1999; 37:1932-4.
- [209] **[Warren RW.** Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr J Infect Dis.*1997; 16: 118-26.
- [210] **Wayne GL et Sramek HA.** Metronidazole is bactericidal to dormant cells of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.*1994; 38: 2054-8.
- [211] **Whelan A O, Wright D C, Chambers M A, Singh M, Hewinson R G, et al.** *Vaccine.*2007, *In Press, Corrected Proof.*
- [212] **Winau F, Weber S, Sad S, de Diego J, Hoops S L, et al.** *Immunity.*2006; 24:105-117.
- [213] **Winder F.** Mode of action of the antimycobacterial agents and associated aspects of the molecular biology of mycobacteria. In: Ratledge C, Stanford J, eds. *The biology of mycobacteria. Vol I. New York, NY, USA: Academic Press.*1982; pp: 354–438.

- [214] **World Health Organization publication.** Guideline for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. *WHO/HTM/TB/2006.361.Geneva: WHO; 2006.*
- [215] **Yew W et Leung C.** Update in tuberculosis 2005. *Am J Respir Crit Care Med.*2006; 173: 491-8.
- [216] **Yew WW.** Management of multidrug-resistant tuberculosis. *Respirology.*2008; 13: 21-46.
- [217] **Younossian AB, Rochat T, Ketterer JP, Wacker J, et Janssens JP.** High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J.*2005; 26: 462-4.
- [218] **Zhang Y.** Advances in the treatment of tuberculosis. *Clin Pharmacol Ther.*2007; 82: 596-605.
- [219] **Zhang Y et Telenti A.** Genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. In: Hatfull G, Jacobs W R, eds. Molecular genetics of mycobacteria. *Washington DC, USA: ASM Press.*2000; pp: 235–254.
- [220] **Zhang Y et Yew W.** Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis.*2009; 13(11):1320-30.
- [221] **Zhang Y, Heym B, Allen B, et al.** The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature.*1992; 358: 591–593.
- [222] **Zhang Y.** New drug candidates ad therapeutic targets for tuberculosis therapy. *DDT [serial on line]* 2006; 11: 21-7. [available from: [URL:http://www.drugdiscoverytoday.com/](http://www.drugdiscoverytoday.com/)] (Consulté en janvier 2009).
- [223] **Zhang Y, Vilcheze C et Jacobs WR.** Mechanisms of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. In: Tuberculosis and the Tubercle Bacillus. Washington, D.C.: *ASM Press.*2005; pp. 115-140.

- [224] **Zhang Y, Wade MM, Scorpio A, et al.** Mode of action of pyrazinamide: disruption of Mycobacterium tuberculosis membrane transport and energetics by pyrazinoic acid. *J Antimicrob Chemother.* **2003**; 52: 790-5.
- [225] **Zignol M, Hosseini M, Wright A, Weezenbeek C, Nunn P, et al.** Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis.* **2006**; 194: 479-485.
- [226] **http://www.unaids.org/fr/KnowledgeCentre/Resources/FeatureStories/archive/2010/20100319_WHO_TB.asp**
- [227] **http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/drug_resistant_tb_20100318/fr/index.html**
- [228] **<http://new.tballiance.org>** (consulté en janvier 2009).
- [229] **www.sequella.com/media/** (consulté en janvier 2009).
- [230] **www.tballiance.org/new/** (Consulté en janvier 2009).
- [231] **www.sequella.com/pipeline/** (Consulté en janvier 2009).

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

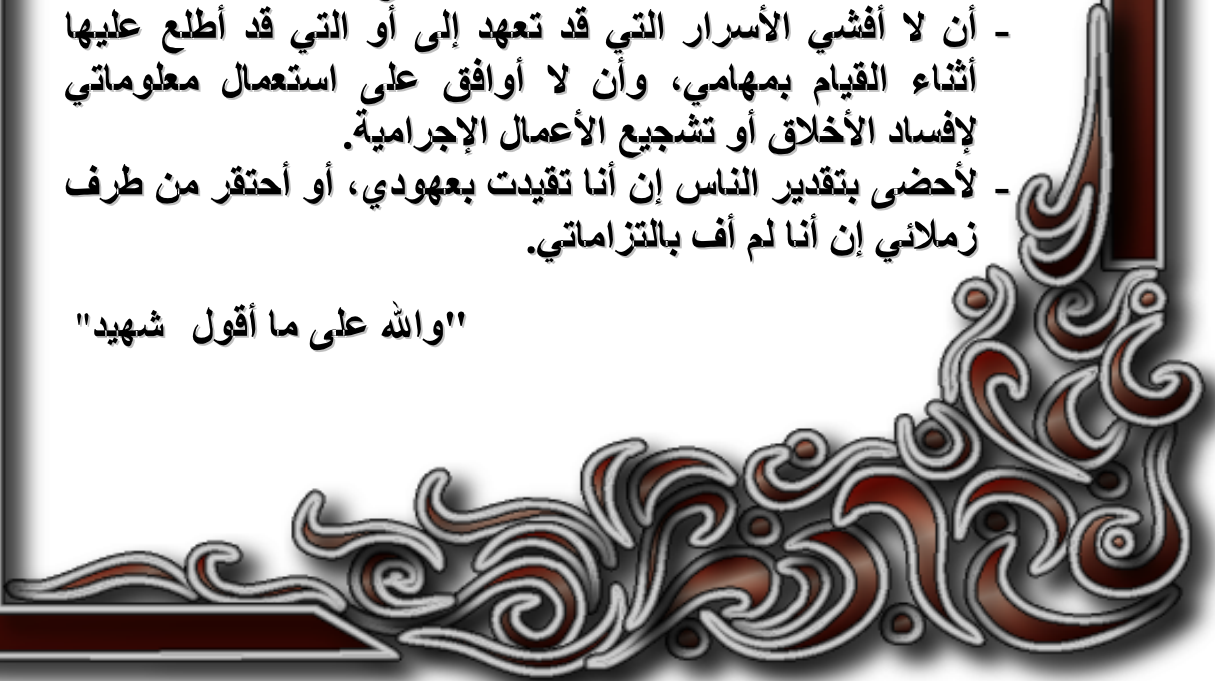
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أوسم باللحم العظم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



السل وتطور المقاومة
ضد أدوية السل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: هشام فتاح

المزداد في 25 مارس 1983 بـزكورة

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنزيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: السل – عصابة كوخ – علم الأوبئة – علاج – مقاومة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد توفيق الفاسي الفهري

أستاذ في علم الأمراض الصدرية

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

أعضاء

}