



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 28

Risque infectieux de la tuberculose
pulmonaire (tbp, tbp-mr)
étude des cas colligés entre 2016 et 2019
au cvmit-hmimv de rabat

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Yassine AHTAQ

Né le 28 Octobre 1993

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Tuberculose pulmonaire; Tuberculose multirésistante;
Négativation des crachats

Membres du Jury :

Monsieur Khalid ENNIBI

Professeur de Médecine Interne

Monsieur Abdelkader LAATIRIS

Professeur de Pharmacie Galénique

Monsieur Jamal FATIHI

Professeur de Médecine Interne

Madame Mouna MAAMAR

Professeur de Médecine Interne

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعَظِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen	Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général	Mr. Mohamed KARRA

*** Enseignants Militaires**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- [Doyen de FMPO](#)
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

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

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

** Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

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

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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

Décembre 1996

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie [Directeur Hôp. My Youssef](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLAH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir.-Adj. HMI Mohammed V](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

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

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

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

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

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

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSghir Mustapha *
 Pr. BENYAHIA Mohammed *
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali *
 Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

*** Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

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

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

DECEMBRE 2014

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

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

*** Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine

Pr. EL ASRI Fouad*

Pr. ERRAMI Nouredine*

Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*

Pr. ASFALOU Ilyasse*

Pr. BOUAYTI El Arbi*

Pr. BOUTAYEB Saber

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Pr. HAFIDI Jawad

Pr. OURAINI Saloua*

Pr. RAZINE Rachid

Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie

Cardiologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Oncologie Médicale

Oncologie Médicale

Anatomie

O.R.L

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *

Pr. ACHBOUK Abdelhafid *

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *

Pr. BASSIR RIDA ALLAH

Pr. BOUATTAR TARIK

Pr. BOUFETTAL MONSEF

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *

Pr. BOUZELMAT Hicham *

Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Radiothérapie

Gynécologie-obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie Générale

Cardiologie

Traumatologie-orthopédie

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib *
 Pr. CHAHDI Hafsa *
 Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
 Pr. DAMIRI Amal *
 Pr. DOGHMI Nawfal *
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham *
 Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
 Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
 Pr. EL KAOUI Hakim *
 Pr. EL WALI Abderrahman *
 Pr. EN-NAFAA Issam *
 Pr. HAMAMA Jalal *
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNIE NE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDOUG Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

Traumatologie-orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-réanimation
 Pharmacie Galénique
 Virologie
 Gynécologie-obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-réanimation
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

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

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR***

*** Enseignants Militaires**



DEDICACES



A ma très chère mère Fadma

*Par ton amour inquièt, ta tendresse et tes innombrables sacrifices, tu as su
être toujours présente.*

*Vois dans ce travail le témoignage de mon amour et de ma reconnaissance
pour tous les sacrifices que tu as pu consentir.*

A mon père Abdelmalik

*Ces quelques lignes ne sauraient suffir pour vous exprimer ma profonde
reconnaissance pour tous les efforts que vous avez consentis.*

Puisse dieu vous prêter longue vie.

A Mes frères et sœurs

Hafid , Abderzak, Lamy, Oumaima

En témoignage de ma profonde affection.

Avec tous mes souhaits de réussite et de bonheur.

A mes oncles et tantes

Hassan, Mina, Samira,

Omar, Brahim, Houssain, Lahcen, Hassan, Aicha, Saadia, Malika

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance.

A mes cousins et cousines

***Karim, Lahcen, Hassan, Malika, Aicha, Salah-eddine, Zaid, Assia, Sarae,
Manal, Khadija, Youness, Soukaina, Mohammed, Mounir, Meryem***

Avec toute affection et mes tendresses

A mon grand-père maternel

Ahmed

Puisse dieu vous prêter longue vie.

A tous mes amis

***En particulier Soukaina Iskizzi, Noureddine Bougrine et Dr.Mohammed
Elguaddari***

En témoignage sincère de notre amitié

A la mémoire de ma tante Fatima

A la mémoire de mes grand-mères paternelles et maternelles

Zaina Moumadi, Zaina Outgnza

*J'aurais voulu que vous partagiez la joie et le bonheur de cette heure, mais
le destin a décidé autrement.*

Que Dieu vous offre sa totale miséricorde.

A tout le personnel du CVMIT-HMIMV de Rabat



REMERCIEMENTS



A notre maitre et président de thèse
Monsieur ENNIBI KHALID,
Professeur de médecine interne.

Nous avons pu durant nos études, apprécier la noblesse de vos idées, la qualité de votre enseignement clair et précis, nous avons été enrichis et marqués par votre savoir.

Nous avons prions de bien vouloir accepter le témoignage de notre gratitude pour le grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider cette thèse.

A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur LAATIRIS ABDELKADER,
Professeur de pharmacie galénique.

*Vous nous avez éclairé durant nos études par votre enseignement si
bénéfique.*

*Votre simplicité, votre compétence et vos qualités humaines suscitent notre
admiration.*

*C'est ici pour nous, l'occasion de vous témoigner notre profonde
reconnaissance et notre gratitude.*

A notre maitre et juge de thèse
Madame MAAMAR MOUNA,
Professeur de médecine interne.

*Nous vous présentons nos vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez
bien voulu porter à ce travail en acceptant de siéger parmi nos juges.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici le modeste témoignage de notre
reconnaissance et notre profond respect.*

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur FATIHI JAMAL,

Professeur de médecine interne.

*Nous avons été particulièrement frappé par votre sympathie, votre bonté et
votre ardeur dans le travail.*

*Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant
de juger notre travail.*

*Nous espérons que vous trouverez ici le témoignage de notre estime et notre
gratitude.*



LISTE DES ABREVIATIONS



Abréviations

ADA	: Adénosine désaminase
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AFSSET	: Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
AMTD	: Amplified Mycobacterium tuberculosis direct
APSR	: Approche pratique de la santé respiratoire
ARN	: Acide ribonucléique
BAAR	: Bacille acido-alcool-résistant
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin
BK	: Bacille de Koch
CD	: Cluster de différenciation
CPM	: Capréomycine
CVMIT	: Centre de Virologie, des Maladies Infectieuses et Tropicales
CDTMR	: Centre de Diagnostic de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires
DOTS	: Directly Observed Treatment, Short-course
DST	: Drug susceptibility testing
DELM	: Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMB	: Ethambutol
EC	: Ère commune
ELISPOT	: Enzyme-linked immunospot
FFP	: filtering facepiece particle
FQ	: Fluoroquinolone
HMIMV	: Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V
IRIS	: Immune reconstitution inflammatory syndrome
INH	: Isoniazide
IS	: Insertion Séquence
IGRA	: Interferon gamma release assay
IL-2	: Interleukine 2
IDR	: Intradermoréaction.
IFNγ	: Interféron gamma
ITL	: Infection tuberculeuse latente

KatG	: Catalase-Peroxidase Gene
KM	: Kanamycine
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LED	: Light emitting diode
L-J	: Lowenstein-Jensen
LPA	: Line probe assay
LNR	: Laboratoire National de Référence
TB-MDR	: Multidrug-resistant Tuberculosis
MTB	: Mycobacterium tuberculosis
MDR	: Multi-Drug Resistance
MTBDR	: Mycobacterium tuberculosis drug resistance
MGIT	: Mycobacterial growth indicator tube
MIT	: Maladies infectieuses et tropicales
MNT	: Mycobacterium non tuberculosis
MR	: Multirésistant
MTBC	: Mycobacterium tuberculosis Complex
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PNLAT	: Programme national de lutte antituberculeuse
PCPTPR	: Prise en charge programmatique de la tuberculose pharmacorésistante
PPD	: Dérivé Protéinique Purifié
PCR	: Polymérase Chain Réaction
PSN	: Plan Stratégique National
PAS	: Acide para-aminosalicylique
PIT	: Primo-infection tuberculeuse
PZA	: Pyrazinamide
RHZ	: Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide
RH	: Rifampicine + Isoniazide
RHE	: Rifampicine + Isoniazide + Ethambutol
RMP	: Rifampicine
2RHZE/4RH	: 2 mois de l'association Rifampicine (R), Isoniazide (H), Pyrazinamide (Z), et l'Ethambutol (E) puis 4 mois de Rifampicine et Isoniazide.
SRHZE	: Streptomycine + Rifampicine + isoniazide + Pyrazinamide + Ethambutol
SRES	: Service des Réseaux des Etablissements de Santé

S	: Streptomycine
TB	: Tuberculose
TB-RR	: Tuberculose résistante à la Rifampicine
TB- MR	: Tuberculose Multirésistant
TB-UR	: Tuberculoses à bacilles Ultra résistants
TCH	: Hydrazide de l'acide Thiophène 2 Carboxylique
Th1	: T helper 1
TNF	: Tumor necrosis factor
TBP	: Tuberculose pulmonaire
TBP-MR	: Tuberculose pulmonaire multirésistante
TEP	: Tuberculose extrapulmonaire
TPM0	: Tuberculose pulmonaire à microscopie négative
TPM⁺	: Tuberculose pulmonaire à microscopie positive
TPM0C⁺	: Tuberculose pulmonaire à microscopie positive et culture positive
TBA	: Taux de Brassage d'Air
TRA	: Taux de Renouvellement d'air
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VPP	: Valeur prédictive positive
XDR-TB	: Extensively Drug-Resistant Tuberculosis



LISTE DES ILLUSTRATIONS



Liste des figures

Figure 1: Taxonomie des Mycobactéries (Shinnick M. A. et al. 1994).	9
Figure 2: Etapes de la coloration de Ziehl-Neelsen et de la coloration à l'auramine.....	22
Figure 3: Examen direct d'un frottis réalisé à partir d'une expectoration après coloration à l'auramine (grossissement *400). Présence de bacilles colorés en jaune fluorescent (BAAR).	23
Figure 4: Examen direct d'un frottis réalisé à partir d'une expectoration après coloration de Ziehl-Neelsen (grossissement *1000). Présence de bacilles colorés en rose (BAAR).....	23
Figure 5: Examen direct après coloration de Ziehl Neelsen (grossissement *1000) d'une culture de mycobactéries de la tuberculose en milieu liquide. Présence de bacilles groupés en « cordes ».	24
Figure 6: Etude de la sensibilité des mycobactéries aux antibiotiques sur milieux solides (Loewenstein-Jensen) par la méthode des proportions	49
Figure 7: Etude de la sensibilité aux antituberculeux en milieux liquides par les méthodes MGIT (Bactec)	51
Figure 8: Exemples de résultats de recherche de mutations dans les gènes KatG et rpoB par hybridation sur bandelette Genotype® MTBDR.....	53
Figure 9: Le Centre de Virologie, des Maladies Infectieuses et Tropicales (CVMIT).	62
Figure 10: Unité de confinement niveau 3.	66
Figure 11 : Chambre individuelle de confinement niveau 3.....	67
Figure 12: Unité de confinement niveau 2.	67
Figure 13: Hôpital de jour.	68
Figure 14: Service de stérilisation et d'hygiène.....	68
Figure 15: Les différentes formes d'isolement.....	72
Figure 16: Durée des précautions aériennes en cas d'examen direct positif.	74
Figure 17: Répartition selon le type de la tuberculose (n=73).....	84
Figure 18: Répartition par tranche d'âge des malades ayant une tuberculose pharmacosensible (n=41).....	84

Figure 19: Répartition selon le sexe entre les patients ayant une tuberculose pharmacosensible (n=41).....	85
Figure 20: Répartition des cas sensibles au traitement antibacillaire selon la durée de séjours au CVMIT (n= 41).	85
Figure 21 : Antécédents des cas de tuberculose pulmonaire pharmacosensible.	86
Figure 22: Répartition des cas pharmacosensibles selon l'antécédent de traitement antérieur.	86
Figure 23: Résultats de la recherche de BK à l'examen direct à l'admission au CVMIT.	87
Figure 24: Résultats de la recherche de BK au 15 ^{ème} jour.....	87
Figure 25: Résultats de la recherche de BK au 30 ^{ème} jour.....	88
Figure 26: Résultats de la recherche de BK au 45 ^{ème} jour.....	88
Figure 27: Evolution des patients sous traitement.	88
Figure 28: Répartition des patients par année d'hospitalisation au CVMIT (n=10).....	91
Figure 29: Répartition de la tuberculose pulmonaire MDR selon les tranches d'âge (n= 10).	91
Figure 30 : Durée de séjour au CVMIT (n= 10).	92
Figure 31: Facteurs prédisposants pour les patients atteints de tuberculose pulmonaire MDR.....	92
Figure 32: Répartition selon le délai de négativation bactériologique.	92

Liste des tableaux

Tableau I: Les causes associées à la sélection de résistance dans la collectivité et au développement d'une TB-MR	46
Tableau II: Critères de résistance de <i>M. Tuberculosis</i> aux antibiotiques selon la méthode des proportions (milieu de Lowenstein-Jensen; lecture au 42 ^{ém} jour).....	49
Tableau III: Les médicaments disponibles pour le traitement de la tuberculose multirésistante	56
Tableau IV: Le contaminateur potentiel et les sujets à risque d'être contaminés	70
Tableau V: Classes d'efficacité des masques respiratoires	75
Tableau VI: Brassage de l'air et renouvellement de l'air au sein du CVMIT.	76
Tableau VII: Cascade de dépression au niveau des unités du CVMIT.....	77
Tableau VIII: Répartition des cas de tuberculose en fonction des années.....	81
Tableau IX: Répartition de différentes localisations tuberculeuses chez les patients tuberculeux.	82
Tableau X: Répartitions des patients atteints de TPB-MR selon l'antécédent de traitement antituberculeux antérieur.....	90



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : LA TUBERCULOSE	4
I. HISTORIQUE.....	5
II. CARACTERES DU MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	6
II.1. Morphologie et coloration	6
II.2. Caractères culturels.....	6
II.3. Caractères Biochimiques	7
II.4. Constitution chimique et antigénique	7
II.5. Résistance aux agents physiques et chimiques.....	8
III. AGENT ETIOLOGIQUE.....	8
IV. EPIDEMIOLOGIE	10
V. PHYSIOPATHOLOGIE	11
V.1. La transmission et l'infection primaire.....	11
V.2. L'infection primaire et maladie	12
V.3. Les facteurs de risque.....	12
VI. PATHOGENIE ET IMMUNITE.....	13
VI.1. Primo-infection tuberculeuse.....	13
VI.2. Tuberculose active	14
VII. MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	15
VII.1. Primo-infection	15
VII.2. Tuberculose malade.....	15
VII.2.1. Tuberculose pulmonaire.....	15
VII.2.2. Tuberculose extrapulmonaire.....	16
VII.2.2.1. Tuberculose miliaire.....	16
VII.2.2.2. Tuberculose pleurale	16
VII.2.2.3. Tuberculose ostéoarticulaire	17
VII.2.2.4. Tuberculose ganglionnaire.....	17
VII.2.2.5. Méningite tuberculeuse	17
VII.2.2.6. Tuberculose rénale	17
VII.2.2.7. Tuberculose iléocœcale.....	18
VII.2.2.8. Autres formes.....	18
VII.2.3. Tuberculose associée au VIH.....	18
VIII. DIAGNOSTIC.....	19
VIII.1. Imagerie.....	19
VIII.1.1. Radiographie thoracique.....	19
VIII.1.2. Tomodensitométrie thoracique (scanner).....	19
VIII.1.3. L'imagerie extra-thoracique.....	20
VIII.2. Prélèvements.....	20
VIII.3. Décontamination, fluidification, déconcentration	21
VIII.4. Examen microscopique	21
VIII.5. Méthodes de culture	24
VIII.5.1. Milieux solides.....	24
VIII.5.2. Milieux gélosés semi-synthétiques.....	25
VIII.5.3. Milieux liquides	25

VIII.6. Identification	26
VIII.6.1. Différenciation entre mycobactéries du complexe de la tuberculose et mycobactéries non tuberculeuses	26
VIII.6.2. Différenciation des espèces du complexe de la tuberculose	27
VIII.6.2.1. Réactions phénotypiques	27
VIII.6.2.2. Méthodes génotypiques	27
VIII.7. Histologie	28
VIII.8. Biologie moléculaire	28
VIII.8.1. Technique d'amplification génique	28
VIII.9. Diagnostic immunologique rapide	29
VIII.10. Autres examens biologiques	30
VIII.10.1. Mesure de l'adénosine désaminase (ADA)	30
VIII.10.2. L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR)	31
IX. TRAITEMENT	31
IX.1. Mesures générales	31
IX.2. Médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose	31
IX.3. Protocoles thérapeutiques au Maroc	32
IX.3.1.1. Classification en fonction du siège de la maladie	32
IX.3.1.2. Classification en fonction d'un traitement antérieur	33
IX.4. Moyens et durée	34
IX.5. Autres régimes	37
IX.5.1. Toxicité majeure à l'un des antibacillaires	37
IX.5.2. Selon le terrain	37
IX.6. Les pathologies associées	37
X. PREVENTION	38
X.1. Généralités	38
X.2. La prévention de la transmission de la tuberculose dans les lieux de soins	38
X.3. Chimio prophylaxie	39
X.4. Programme national de lutte antituberculeuse	40
CHAPITRE II : LA TUBERCULOSE MULTIRÉSISTANTE	42
I. GÉNÉRALITÉS	43
II. EPIDÉMIOLOGIE	44
III. FACTEURS DE RISQUE	45
IV. MÉCANISME DE RÉSISTANCE	46
V. DIAGNOSTIC DE LA TB-MR	48
V.1. Méthodes d'étude de la sensibilité aux antituberculeux	48
V.1.1. Méthode des proportions	48
V.1.2. Antibiogramme en milieu liquide	50
V.1.3. Méthodes moléculaires	52
V.1.3.1. Les méthodes d'hybridation sur bandelette (LPA)	52
V.1.3.2. Xpert MTB/RIF	54
VI. PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE	55
VI.1. Traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR)	55
VI.2. Place de la chirurgie	57
VI.2.1. Traitement chirurgical des mycobactéries atypiques et de BK multirésistants	57

VI.2.2. La pleurésie tuberculeuse	58
VI.2.3. Les adénites tuberculeuses	58
VI.3. Traitement des contacts.....	58
VII. PREVENTION ET CONTROLE	59
VII.1. La résistance secondaire	59
VII.2. La résistance primaire.....	59
VII.3. Les cas contacts.....	60
VII.4. Le contrôle de la tuberculose pharmacorésistante	60
CHAPITRE III : LE CENTRE DE VIROLOGIE, DES MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES CVMIT	61
I. PRÉSENTATION DU CVMIT.....	62
II. OBJECTIFS DU CVMIT	63
III. ORGANISATION FONCTIONNELLE DE LA STRUCTURE CVMIT	63
III.1. Le laboratoire de virologie	63
III.2. Service des maladies infectieuses et tropicales (MIT).....	64
III.2.1. Unité de confinement niveau 3	64
III.2.2. Unité de confinement niveau 2	64
III.2.3. Un hôpital de jour	64
III.3. Service de stérilisation et d'hygiène.....	65
III.4. Service biomédical et technique	65
IV. LA PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION NOSOCOMIALE DE LA TUBERCULOSE AU NIVEAU DU CVMIT	69
IV.1. Introduction.....	69
IV.2. Les sujets à isoler au niveau du CVMIT	69
IV.3. Mesures organisationnelles	70
IV.3.1. Identification précoce de tout cas suspect de tuberculose contagieuse.....	70
IV.3.2. Confirmation du diagnostic de tuberculose contagieuse	71
IV.3.3. L'instauration du traitement.....	71
IV.3.4. Instauration des précautions aériennes.....	71
IV.3.4.1. Isolement aérien	71
IV.3.4.2. Port d'un masque par le patient	72
IV.3.4.3. Hygiène de la toux.....	73
IV.3.5. Interruption des précautions aériennes.....	73
IV.4. Mesures de protection des personnels et des visiteurs	74
IV.5. Mesures environnementales	75
IV.5.1. La ventilation.....	75
IV.5.2. Les chambres en pression négatives	76
IV.6. Mesures de nettoyage et de désinfection de la chambre du patient.....	77
CHAPITRE IV: ETUDE DE CAS.....	78
I. MATÉRIELS ET MÉTHODES	79
I.1. Type et cadre de l'étude.....	79
I.2. Objectif de l'étude	79
I.3. Critères d'inclusion et d'exclusion	79
I.3.1. Critères d'inclusion	79
I.3.2. Critères d'exclusion.....	79

I.4. Recueil de données.....	80
I.5. Considérations éthiques.....	80
I.6. Analyse statistique.....	80
II. RESULTATS.....	81
II.1. La population atteinte de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire.....	81
II.1.1. Répartition des cas de tuberculose en fonction des années	81
II.1.2. Répartition selon le type de la tuberculose	81
II.1.3. Répartition de différentes localisations.....	81
II.2. Caractéristiques générales de la population atteinte de la tuberculose contagieuse (n=51).	82
II.2.1. La Tuberculose pulmonaire pharmacosensible	82
II.2.1.1. Répartition selon l'âge	82
II.2.1.2. Répartition selon le Sexe	82
II.2.1.3. La durée de séjour.....	82
II.2.1.4. Les conditions et les antécédents prédisposants à la tuberculose pulmonaire pharmacosensible.....	83
II.2.1.5. Les antécédents de traitement antérieur.....	83
II.2.1.6. Evolution de la recherche de BAAR à l'examen direct.....	83
II.2.1.7. Evolution sous traitement antibacillaire de première intention des patients pharmacosensibles	83
II.2.2. La tuberculose pulmonaire multirésistante (TBP-MR).....	89
II.2.2.1. Répartition des cas de tuberculose pulmonaire MR par année.....	89
II.2.2.2. Répartition selon le sexe.....	89
II.2.2.3. Répartition selon l'âge	89
II.2.2.4. La durée de séjour au CVMIT des cas résistants au traitement de première intention	89
II.2.2.5. Facteurs prédisposants.....	89
II.2.2.6. Les antécédents de traitement antituberculeux antérieur	89
II.2.2.7. Evolution de l'examen bactériologique des crachats.....	90
II.2.2.8. Evolution sous traitement antibacillaire de deuxième intention des patients pharmacorésistants TBP-MDR	90
III. DISCUSSION.....	93
III.1. L'âge et le sexe	93
III.2. La durée de stérilisation des crachats et la durée de séjour	94
III.3. Antécédents de traitement antituberculeux antérieur	96
III.4. VIH.....	96
III.5. Tabac.....	97
III.6. Diabète	98
CONCLUSION	99
RESUMES	101
ANNEXES	105
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	113



INTRODUCTION



La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse causée par une bactérie, le bacille de Koch (BK), qui touche généralement les poumons. Elle est l'une des maladies infectieuses les plus meurtrières au monde juste après le sida et provoque d'ailleurs des ravages particulièrement importants quand elle est associée à ce dernier. Si des traitements existent, la résistance de la maladie à certains d'entre eux, associée à l'absence de véritables moyens de prévention, alarme les autorités de santé et incite à la plus grande prudence [1].

Les mycobactéries à l'origine de la tuberculose ont, comme toutes les bactéries, la capacité de subir des mutations génétiques qui vont les rendre résistantes à l'un ou l'autre des médicaments antituberculeux. Si la résistance se manifeste contre l'isoniazide et la rifampicine, les deux antituberculeux majeurs les plus efficaces, la souche est dite multirésistante (TB-MR, en anglais: MDR-TB) [2, 3]. Plus récemment, des souches MDR résistantes aussi aux antituberculeux de deuxième ligne les plus efficaces qui sont les fluoroquinolones et les antibiotiques injectables (amikacine, kanamycine et capréomycine), sont apparues et sont considérées comme ultrarésistantes (XDR-TB) [4].

Le Taux de succès du traitement de la tuberculose pharmacorésistante est clairement bas, environ 54 % contre un taux de réussite de 83 % pour la TB non résistante. Ce risque a des répercussions importantes sur les programmes de lutte contre la tuberculose [7, 8]. Par conséquent, l'association de la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine réduit très fortement les chances de succès du traitement antituberculeux [6].

La multirésistance représente donc un défi majeur sur le plan humain, financier, et sur le plan de l'organisation des soins. La durée de traitement, leur toxicité, leur coût, leur disponibilité, la logistique associée, sont autant d'obstacles potentiels à la réussite du traitement [5].

Au Maroc, malgré des taux de pharmacorésistance constamment faibles, selon le rapport 2018 du Ministère de la santé, il demeure important de poursuivre les efforts, pour la mise en œuvre d'un plan de surveillance des tendances émergentes en matière de résistance aux antituberculeux, car le risque d'importation au Maroc de souches pharmacorésistantes de TB reste possible [9].

Par ailleurs, le risque potentiel de transmission de la TB-MR ou d'une résistance acquise attribuable à un traitement incomplet pose toujours un problème d'efficacité de la thérapie antituberculeuse. Il est donc fondamental de prévenir la transmission, notamment dans les lieux rassemblant un très grand nombre de personnes comme les hôpitaux, afin de ne pas se trouver en face d'une impasse thérapeutique.

Le but de ce travail est de rapporter à travers l'étude de cas de TB MR, l'expérience du Centre de Virologie, des Maladies Infectieuses et Tropicales (CVMIT) de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.



CHAPITRE I : LA TUBERCULOSE



I. HISTORIQUE

La tuberculose (TB) est l'une des maladies les plus anciennement connues par l'Homme. Elle existait à l'époque néolithique comme en atteste la découverte de lésions osseuses typiques de la tuberculose datant de 7000 ans avant Jésus-Christ sur des squelettes humains du site néolithique de Atlit Yam dans l'Est de la Méditerranée [10]. Elle a été aussi détectée à différentes périodes sur des squelettes et momies égyptiennes de l'Egypte pharaonique, et sur des momies d'Allemagne de la Hongrie [10].

Depuis l'antiquité, plusieurs historiens l'ont décrite comme une maladie amaigrissante, dénommée « phtisie » (ce mot venant du grec et signifiant « dépérissement ») ou « Consomption » (de « consumer ») ou Peste blanche [11]. Hippocrate faisait mention d'infections broncho-pulmonaires à évolution très lente au V^{ème} siècle avant Jésus-Christ. Il en a décrit les symptômes, tels que la toux, la présence de sang dans les crachats, l'amaigrissement progressif; et a montré les différentes formes de la tuberculose (ganglionnaire et osseuse) [11].

De la phtisie à la Tuberculose (TB), l'ère scientifique a commencé lorsque Laennec René a pratiqué l'observation clinique, l'auscultation et l'individualisation de la tuberculose (TB) en tant qu'entité de l'anatomie clinique [11]. En 1865, J. Antoine Villemin, un médecin français a justifié la transmission inter-animale de la tuberculose grâce à des expériences sur le lapin, et a supposé une transmission inter-humaine de la tuberculose, en particulier dans les logements surpeuplés [10, 11]. En 1882, Robert Koch a identifié *Mycobacterium tuberculosis* comme étant l'agent responsable de l'infection tuberculeuse d'où le nom « bacille de Koch » [10]. Dès 1890, il parvient à isoler du bacille tuberculeux, la tuberculine, une substance envisagée pour le traitement de la tuberculose. Malheureusement, l'utilisation de cette substance comme traitement fut un échec. Au 19^{ème} siècle, cette maladie était un véritable fléau, et par manque de traitements antituberculeux la seule chance de guérison pour les patients tuberculeux était un repos dans des centres spécialisés suivi d'une cure hygiéno-diététique. En 1907, Clemens V. P. invente le test de sensibilité à la tuberculine capable de diagnostiquer des individus qui ont des antécédents d'infection tuberculeuse [10].

En 1944, Selman Waksman a découvert le premier antibiotique actif contre le bacille tuberculeux, la streptomycine [11].

Dans les années qui ont suivi, d'autres antibacillaires ont été découverts dont l'isoniazide (synthétisé en 1912, mais dont l'efficacité a été reconnue en 1945), la Rifampicine (1969), l'acide para-amino-salicylique(1949), la Kanamycine (1957), le Pyrazinamide (1952) et l'Ethambutol (1961) [10].

Au début du XX^{ème} siècle, le recul de la maladie est observé dans les pays industrialisés, grâce à l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène de la population, et la découverte des antibacillaires. Mais à partir de 1984, la TB resurgit dans le monde, à la faveur de l'émergence de l'infection VIH et des souches résistantes et multirésistantes aux antibacillaires. En 1993, l'OMS déclare la tuberculose une urgence mondiale [10, 11]. Récemment, deux nouveaux antituberculeux ont été découverts : Délamani et Bédaquiline qui sont aujourd'hui de nouvelles options prometteuses pour le traitement de la TB-MR et de la TB-UR.

II. CARACTERES DU *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

II.1. Morphologie et coloration [12].

Le *Mycobacterium Tuberculosis* (M.T.) est de la famille des mycobactériaceae (comme le *M. Lepreaa*). C'est un bacille de 2 à 5 microns de long et de 0,2 à 0,3 microns de largeur. Il se distingue des autres mycobactéries, par la résistance à la décoloration par l'acide nitrique et l'alcool à 95°, après qu'il ait été coloré en rouge par l'éosine à chaud, et sont de ce fait dits « bacilles acido-alcool-résistants ».

La coloration fluorescente par l'auramine permet une grande rapidité de lecture, mais d'un prix de revient plus élevé contrairement à la simple coloration de Ziehl Neelson.

II.2. Caractères cultureux

Mycobactérium Tuberculosis est une souche aérobie stricte, et nécessite des milieux enrichis. La température de croissance est de 35 à 37°C, son pH est de 6,7 à 6,9.

Sa culture présente 3 spécificités :

- Le milieu le plus utilisé est le milieu de LOWENSTEN JENSEN.
- Exemple d'un autre milieu proposé pour le *M.T.* : Milieu solide (MIDDLE BROOK).
- Le *M.T.* pousse lentement, il se divise en 20 heures en moyenne, les colonies poussent en 2 à 4 semaines.
- L'aspect des colonies est typique :
 - *M.T.* colonie rugueuse en 'chou fleur'.
 - *M. Bovis* donne des colonies lisses et non pigmentées.
 - *M. Avium* se rencontre habituellement chez les populations noires de divers pays africains.

II.3. Caractères Biochimiques

Parmi les caractères biochimiques qui permettent de différencier les bacilles de la tuberculose des autres espèces:

- Production d'acide nicotinique.
- Existence d'une activité catalasique détruite par chauffage de quinze minutes à 70°C.
- Existence d'une activité Nitrate reductasique.

II.4. Constitution chimique et antigénique

- Les protéines : elles sont complexes, à fortes doses elles sont très toxiques pour un organisme déjà infecté et sont responsables de lésions nécrotiques (responsables d'une partie du pouvoir pathogène).
- Les lipides : ils représentent près du quart du poids sec du bacille. Une des fractions, la fraction cireuse contient l'acide mycolique et le phtiocerol. Ces cires seraient à l'origine de la déviation vers l'hypersensibilité retardée, de la réaction macrophagique et de l'acido-alcool-résistance [13].

- Les glucides : ce sont les polysides de paroi. Ils jouent un rôle important dans la formation des anticorps.

II.5. Résistance aux agents physiques et chimiques

Le bacille de Koch est sensible à la chaleur (tué par une température de 80°C), à l'alcool 90° et aux rayons ultra-violets. Par contre, il est résistant au froid, à la dessiccation (peut être conservé par lyophilisation) et aux désinfectants chimiques (NaOH, H₂SO₄).

A propos de sa sensibilité à l'alcool : une suspension de bacilles de Koch est stérilisée en cinq minutes au contact de l'alcool à 90°, ce qui n'a rien à avoir avec l'acido-alcool-résistance.

III. AGENT ETIOLOGIQUE

L'espèce *M. Tuberculosis* appartient à la classe des actinobactéries, à l'ordre des Actinomycétales, à la famille des Mycobactériaceae et au genre *Mycobacterium* [14].

Le genre *Mycobacterium* comprend 3 groupes de mycobactéries (Fig. 1):

- Le complexe « *Mycobacterium tuberculosis* » est responsable de la tuberculose.
- Les mycobactéries non cultivables représentées par *M. lepraemurium* et *M. leprae*, les agents de la lèpre chez le rat et l'homme, caractérisés par leur incapacité à être cultivés in vitro.
- Les mycobactéries atypiques ou encore appelées «Mycobactéries Non Tuberculeuses», pathogènes occasionnels de l'homme.

Le complexe *M. tuberculosis* est constitué de 7 sous-espèces :

- ✓ *M. tuberculosis* : principal agent responsable de la tuberculose chez l'homme [11].
- ✓ *Mycobacterium africanum* : agent responsable, le plus souvent, de la tuberculose en Afrique de l'ouest [15].

- ✓ *Mycobacterium bovis* : agent responsable de la tuberculose chez les bovins et parfois chez l'homme [16].
- ✓ *Mycobacterium microti, pinnipedii et caprae*: agents responsables de la tuberculose chez les chèvres, les rongeurs et les mammifères marins [17].
- ✓ *Mycobactérium Canetti* : agent responsable de tuberculose humaine (en particulier à Djibouti) [18].

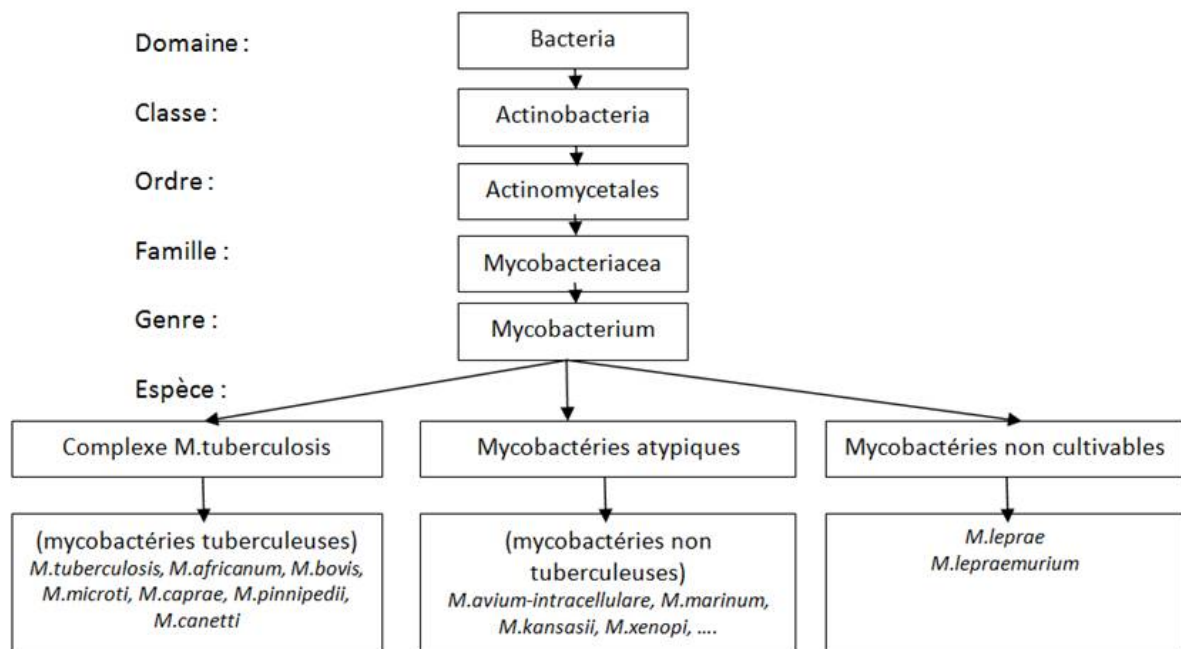


Figure 1: Taxonomie des Mycobactéries (Shinnick M. A. et al. 1994).

IV. EPIDEMIOLOGIE

La tuberculose est la neuvième cause de décès au plan mondial et la principale cause de décès due à un agent infectieux unique, devant le VIH/Sida [19].

Selon le rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2019, il y a eu en 2018, 1.2 million de décès dus à la tuberculose enregistrés chez les patients VIH-négatifs, contre 1,7 million de décès enregistrés en 2000 (soit une réduction de près de 27 %), et 251 000 décès ont été enregistrés chez les patients VIH-positifs, contre 620 000 décès enregistrés en 2000 (soit une réduction de près de 60 %) [20].

À l'échelle mondiale, on estime qu'environ 10 millions de personnes ont contracté la tuberculose en 2018, nombre qui est resté relativement stable au cours des dernières années. La charge de morbidité varie nettement d'un pays à l'autre, allant de moins de 5 à plus de 500 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, la moyenne mondiale étant d'environ 130 nouveaux cas [20].

La tuberculose touche les deux sexes dans toutes les tranches d'âge, toutefois la charge est la plus importante chez les hommes (âge ≥ 15 ans) qui représentaient 57 % de l'ensemble des cas de tuberculose en 2018 [20].

Au plan géographique, la plupart des cas de tuberculose se trouvaient dans les régions de l'Asie du Sud-Est (44 %), de l'Afrique (24 %) et du Pacifique occidental (18 %), avec des pourcentages plus faibles observés dans les régions de la Méditerranée orientale (8 %), des Amériques (3 %) et de l'Europe (3 %). Huit pays représentaient les deux tiers du total mondial : l'Inde (27 %), la Chine (9 %), l'Indonésie (8 %), les Philippines (6 %), le Pakistan (6 %), le Nigéria (4 %), le Bangladesh (4 %) et l'Afrique du Sud (3 %). Ces pays et 22 autres pays figurent sur la liste de l'OMS des 30 pays où la charge de la tuberculose est élevée, représentant 87 % des cas dans le monde [20].

Les indicateurs mondiaux d'amélioration de l'accès aux services de prévention et aux soins et de réduction du nombre de cas de tuberculose et de décès imputables à la maladie, d'augmentation du financement vont dans la bonne direction. La plupart des régions et des pays où la charge de la tuberculose est importante sont en bonne voie pour faire aboutir les

objectifs de 2020 en matière de réduction du nombre de cas et de décès imputables à la tuberculose. Néanmoins, le rythme des progrès à l'échelle mondiale n'est pas encore assez rapide. Au cours des trois prochaines années, il sera important de pratiquement doubler le financement annuel en faveur des soins et de la prévention de la maladie ainsi que la recherche sur la maladie, d'élargir l'accès aux soins et au traitement préventif de la tuberculose, de réduire les coûts considérables supportés par les patients atteints de tuberculose et leurs ménages et d'intensifier l'action multisectorielle sur les déterminants plus larges de l'épidémie [20].

V. PHYSIOPATHOLOGIE

V.1. La transmission et l'infection primaire

Les bacilles des foyers caséux et des cavernes évacués dans l'air expiré par les patients bacillifères, peuvent être inhalés par toute personne dans cet environnement. Depuis la quasi-éradication du bacille tuberculeux bovin, la propagation du bacille tuberculeux se fait essentiellement par voie aérienne, et l'infection concerne d'abord les poumons où la multiplication des bacilles est contenue par l'organisme, sans provoquer des anomalies radio-cliniques. Après inhalation de bacilles, les facteurs qui conditionnent la survenue d'une infection sont liés à la durée de l'exposition, à la richesse bacillaire de l'aérosol infectant, et à la répétition des expositions et aux moyens de défense de l'organisme, dont l'immunité cellulaire [21].

La contagiosité d'un patient est liée à la quantité de bacilles présente dans ses crachats. Les patients avec tuberculose pulmonaire négative à la culture des expectorations, ou ceux atteints de tuberculose extrapulmonaire (TEP) sont pratiquement non contagieux. Ceux dont l'examen direct des crachats est négatif tout en présentant une culture positive sont beaucoup moins contagieux, que les patients présentant des bacilles à l'examen direct des crachats. Ces derniers infectent en moyenne deux à trois personnes avant que leur maladie ne soit détectée et traitée [22].

V.2. L'infection primaire et maladie

L'infection tuberculeuse résulte de la première pénétration du bacille de Koch dans un organisme vivant indemne de tout contact antérieur. Elle expose l'organisme au risque ultérieur de tuberculose par rupture d'un équilibre lié au débordement des moyens de défense de l'hôte par multiplication des mycobactéries [21, 23].

La maladie tuberculeuse survient à l'occasion de la diminution des moyens de défense :

- Soit d'emblée : dans 2 à 3 années après l'infection (tuberculose primaire) à l'occasion d'une inhalation massive à partir d'un patient très contagieux.
- Soit ultérieurement : par réactivation endogène de bacilles tuberculeux persistants (tuberculose secondaire).

V.3. Les facteurs de risque

La tuberculose touche en particulier les populations urbaines, les sujets âgés, les personnes en situation de précarité, les sujets infectées par le VIH et les migrants. On parle d'une maladie sociale car elle se propage préférentiellement chez les communautés défavorisées et les personnes désocialisées.

Le nombre important de personnes vivant par pièce ainsi que la promiscuité, la durée de l'exposition majorent le risque de développer la maladie. Ainsi, le risque de contamination est beaucoup plus important lorsque l'exposition a lieu au sein du cercle familial. Les comorbidités éventuelles (infection VIH, diabète, immunodépression, hémopathie, insuffisance rénale, malnutrition...) augmentent le risque de développer la tuberculose. La grande variabilité interindividuelle observée en pratique clinique est liée à une variabilité génétique du contrôle des défenses vis-à-vis de l'infection. Concernant le bacille, la présence de cavernes sur la radiographie du patient contaminateur ou de fortes concentrations de bacilles à l'examen direct sont associés à un risque accru d'infection mais aussi à un risque plus élevé de progression vers la maladie. Néanmoins, l'absence de bacille à l'examen direct des crachats n'exclut ni la contamination, ni la progression vers la maladie. De même, de nombreux travaux ont porté sur les variations génotypiques et phénotypiques entre souches et ont évalué la transmissibilité, l'immunogénicité et la virulence relative des différentes lignées

de bacilles tuberculeux. Ces études démontrent que certaines souches bacillaires infectent un nombre plus important de personnes autour d'un cas contact. À côté de ces facteurs classiques, d'autres facteurs ont été récemment signalés. Ainsi, le tabagisme, en induisant une inflammation bronchique et en altérant les macrophages alvéolaires, semble être un risque élevé d'infection mais aussi un risque plus élevé d'évolution vers la maladie. De même, l'utilisation de combustibles de la biomasse est associée à un risque de développer une tuberculose. Récemment de nombreuses études ont montré l'impact d'une carence en vitamine D sur le risque important de développer une tuberculose [24].

VI. PATHOGENIE ET IMMUNITÉ

VI.1. Primo-infection tuberculeuse

Après l'inhalation de microgouttelettes contenant *M. tuberculosis*, les bacilles tuberculeux se multiplient, le plus souvent au niveau moyen ou inférieur des poumons, il s'agit du foyer primaire ou chancre d'inoculation. Les bacilles de Koch sont alors phagocytés par les macrophages pulmonaires, il s'ensuit une réaction inflammatoire locale cellulaire lymphocytaire à prédominance Th1 où les CD4 jouent un rôle effecteur central et dont le stade ultime est la formation d'un granulome inflammatoire [25].

De nombreuses cytokines sont libérées dont l'interleukine 2, l'interféron gamma (INF γ) et le facteur de nécrose des tumeurs (TNF α) favorisant ainsi le recrutement de cellules mononuclées circulantes. Les cellules dendritiques phagocytaires, chargées en peptides antigéniques, migrent jusqu'aux relais ganglionnaires pour présenter les antigènes aux lymphocytes T CD4 qui retournent au poumon pour orchestrer la réponse inflammatoire. Par ailleurs, les lymphocytes CD8 participent à cette réaction inflammatoire en lysant les macrophages infectés et en produisant l'INF γ . Cette réaction immunitaire se traduit par la formation d'un granulome avec une réaction ganglionnaire satellite conduisant au complexe ganglio-pulmonaire de la primo infection [25].

Au cours des 2 - 3 premières semaines, se développe une réaction d'hypersensibilité au bacille de Koch, qui se traduit par le virage des réactions tuberculiniques.

L'infection tuberculeuse reste latente dans 90 % des cas, la réponse immunitaire bloque la multiplication des bacilles par une réponse persistante de lymphocytes T envers les mycobactéries, se traduisant par la positivité du test cutané tuberculinique ou du test de l'interféron gamma (IGRA), sans évidence clinique, de tuberculose active [26].

La progression vers une réactivation de la maladie peut survenir lors d'une baisse de l'immunité cellulaire ou lors d'une réinfection. Ce risque est élevé aux âges extrêmes de la vie notamment chez les sujets de plus de 75 ans et les enfants de moins de 5 ans. D'autres situations favorisent également le passage à la tuberculose telle la malnutrition, la précarité, le diabète, l'insuffisance rénale, mais aussi l'infection par le VIH où la progression atteint les 10% dans les pays à forte endémie tuberculeuse [25, 27].

VI.2. Tuberculose active

La réactivation tuberculeuse au niveau pulmonaire montre une prédilection pour les lobes supérieurs. L'importance de l'atteinte va d'infiltrats minimes sans traduction clinique à la pneumonie tuberculeuse segmentaire ou lobaire, la laryngite et/ou la bronchite et la formation de cavernes. Ces atteintes s'accompagnent fréquemment de toux avec expectorations parfois hémorragiques et de douleurs thoraciques. Les symptômes généraux tels que malaise, fatigue, faiblesse, perte pondérale et inappétence, n'apparaissent souvent qu'après plusieurs semaines ou mois d'évolution. Les sudations nocturnes et La fièvre peuvent accompagner tous les stades de la maladie [26].

La suspicion de tuberculose est éveillée par les symptômes susmentionnés, les altérations radiologiques et/ou la mise en évidence de BAAR dans les expectorations. La preuve de la maladie est donnée par la croissance et l'identification de mycobactéries du complexe tuberculeux dans les cultures. Le germe peut être mis en évidence dans les expectorations, les sécrétions bronchiques, le frottis laryngé et la biopsie transbronchique, et au besoin chez les enfants, dans le liquide gastrique. Les manifestations extrapulmonaires de la tuberculose concernent entre autres le système nerveux central , les ganglions lymphatiques, la plèvre, les os et les reins [26].

VII. MANIFESTATIONS CLINIQUES

VII.1. Primo-infection

Elle suit l'infection initiale par le bacille. Souvent asymptomatique, elle guérit dans la plupart des cas ou entraîne une altération discrète de l'état général avec une toux, fièvre et asthénie modérée et /ou des manifestations radiologiques ainsi que la mise en évidence d'adénopathies périphériques. Dans plus de 90 % des cas, la primo-infection tuberculeuse (PIT) n'évolue pas vers une maladie ; dans 10 % des cas chez l'adulte, suite à une diffusion par voie sanguine et lymphatique, elle conduit à une forme disséminée : la tuberculose active sous la forme d'une tuberculose pulmonaire et/ou extrapulmonaire, ou miliaire. Ce risque est plus fréquent durant les 2 années qui suivent la PIT surtout s'il existe des facteurs favorisants (les sujets âgés et jeunes enfants, immunodépression, infection par le VIH) [28].

Le diagnostic est basé sur deux tests d'immunodiagnostic en raison de l'absence de signes cliniques caractéristiques : intradermoréaction (IDR) ou le test cutané tuberculinique, et les tests sériques de détection de l'interféron gamma (IGRA: Interféron Gamma Release Assay) [25].

VII.2. Tuberculose malade

VII.2.1. Tuberculose pulmonaire

Les signes fonctionnels sont dominés par la toux qui devient de plus en plus fréquente au cours des semaines et ne cède pas aux traitements symptomatiques, elle peut être productive ou non productive. La dyspnée traduit une atteinte pleurale ou une forme évoluée de la tuberculose pulmonaire. L'hémoptysie ne survient que dans environ 10 % des cas, mais inquiète le malade et oriente très rapidement vers le diagnostic. Les douleurs thoraciques sont moins fréquentes [29].

Là encore, la persistance des signes plus de 3 semaines doit orienter vers le diagnostic et conduire à prescrire une radiographie. L'examen clinique du thorax est remarquablement négatif dans les tuberculoses pulmonaires, contrastant en cela avec l'importance des signes radiologiques et cliniques [29].

La tuberculose majore le plus souvent le déficit immunitaire dû au VIH. Lorsque les deux infections coexistent, l'effet est cumulatif : l'infection par le VIH exacerbe la tuberculose et celle-ci pourrait accélérer la progression de l'infection par le VIH [30].

Chez les cas séropositifs pour le VIH, la symptomatologie peut être atypique ; une perte de poids inexplicquée, une fièvre prolongée constituent des signes d'appel suffisants pour effectuer une recherche de tuberculose [31].

VII.2.2.Tuberculose extrapulmonaire

Les patients présentant une tuberculose extrapulmonaire (TEP) ne sont pas contagieux s'il n'y a pas de localisations pulmonaires associées [31]. Néanmoins, elle doit être systématiquement recherchée en cas de tuberculose pulmonaire, elles concernent de nombreux appareils :

VII.2.2.1. Tuberculose miliaire

La miliaire tuberculeuse est une forme rare mais sévère [32]. Elle correspond à la dissémination hématogène du bacille vers différents organes (poumon, rein, foie, méninge, péricarde).

L'infection provoque la constitution de multiples granulomes de la taille d'un grain de mil (miliaire). L'évolution est variable, souvent lente, ne se manifestant pendant des semaines que par une fièvre prolongée; parfois suraiguë responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aigu [33].

VII.2.2.2. Tuberculose pleurale

Elle est en général unilatérale, mais peut être bilatérale dans un quart des cas. Elle est isolée ou associée à une tuberculose pulmonaire ou à l'atteinte d'une autre séreuse. Le liquide est citrin, riche en lymphocytes, sérofibrineux. La pleurésie hémorragique et le pneumothorax sont peu fréquents. Le BK recherché par l'examen direct ou la culture est rarement retrouvé. La biopsie pleurale à l'aiguille d'Abrams permet un diagnostic rapide lorsqu'elle montre des granulomes caséeux [34].

VII.2.2.3. Tuberculose ostéoarticulaire

La tuberculose ostéoarticulaire représente 5 % de l'ensemble des formes que peut prendre la tuberculose, et environ 15 % des tuberculoses extrapulmonaires venant après la tuberculose ganglionnaire cervicale et urogénitale [35].

La clinique est souvent insidieuse et par conséquent responsable d'un délai diagnostique important. Le symptôme le plus fréquent, et parfois unique, est la dorsalgie (> 80 % des cas) siégeant le plus souvent au niveau thoracique ou thoraco-lombaire. La fièvre, ainsi que les autres symptômes généraux ne sont rapportés que dans un tiers des cas. Ils sont plus fréquents en cas de réactivation pulmonaire concomitante, de TB extrapulmonaire touchant plusieurs sites ou de TB miliaire.[36]

VII.2.2.4. Tuberculose ganglionnaire

Les atteintes ganglionnaires superficielles (le plus souvent cervicales) sont plus précoces dans le déficit immunitaire et de présentation moins aiguë que les atteintes profondes, abdominales ou médiastinales. Celles-ci peuvent s'associer à des abcès viscéraux, en particulier hépatiques ou spléniques. Ces localisations profondes doivent être recherchées, en cas de fièvre sans point d'appel [37].

VII.2.2.5. Méningite tuberculose

La fréquence des méningites tuberculeuses au cours du sida est diversement appréciée. Les adultes jeunes et les enfants sont surtout atteints. Dans sa forme typique, la méningite basilaire associe un syndrome méningé et un syndrome infectieux progressif et peu intense : fièvre au long cours, vomissement, otalgie. La raideur méningée est moins nette qu'au cours des méningites purulentes. A la ponction lombaire, le LCR est normalement clair, avec une hypoglucorachie, une lymphocytose et une hyperalbuminorachie [34].

VII.2.2.6. Tuberculose rénale

La tuberculose urogénitale est une localisation assez rare de l'infection par le bacille tuberculeux [38]. Elle représente environ 5,3 % des tuberculoses extrapulmonaires. Chez l'homme, elle peut atteindre les testicules et l'épididyme, la prostate, les canaux déférents, les uretères, la vessie et les deux reins. Chez la femme, l'atteinte la plus répandue est la salpingite.

Le tableau clinique est souvent asymptomatique jusqu'à ce que la maladie s'étende à la vessie (hématurie et pollakiurie et/ou douleurs mictionnelles, et pyurie stérile caractéristique) [39].

VII.2.2.7. Tuberculose iléocæcale

Face à des manifestations digestives non spécifiques (tableau pseudo-occlusif), toute atteinte du bas-fond iléocæcal visualisée à la coloscopie (ulcérations, fistules, micro-abcès...) ou au scanner doivent évoquer ce diagnostic. Il s'agit généralement d'une contamination alimentaire (*Mycobacterium bovis*) qui se rencontre plutôt chez les sujets originaires d'Inde [40].

VII.2.2.8. Autres formes

Dans les formes, on retrouve la péricardite tuberculeuse, la tuberculose hépatique et/ou splénique, la tuberculose du cerveau ou de la moelle épinière, la tuberculose buccale ou péritonéale, la tuberculose hématopoïétique, oculaire ou cutanée [41].

VII.2.3. Tuberculose associée au VIH

La présentation de la tuberculose maladie lors du SIDA (ou syndrome d'immunodéficience acquise) peut prendre des formes variées. Les signes cliniques dépendent de l'intensité de l'immunodépression et sont corrélées au déficit en lymphocytes T CD4. Lorsqu'un nombre de $CD4 < 200/mm^3$, les formes atypiques sont fréquentes et les atteintes extra-respiratoires occupent plus de 50 % des cas. L'atteinte ganglionnaire est également plus fréquente. Dans les formes pulmonaires, les atteintes intéressent plutôt les lobes moyens et inférieurs, les excavations sont plus rares. Une radiographie thoracique normale peut aussi être observée. Lorsque le taux de $CD4 > 300/mm^3$, les localisations pulmonaires restent alors classiques, les atteintes extra-respiratoires sont moins fréquentes et représentent 10 à 15 % des cas. Lors d'une tuberculose maladie, l'IDR est en général positive au stade précoce de l'infection par le VIH mais peut être négative à un stade plus avancé. Un syndrome inflammatoire (IRIS) chez les cas atteints d'une coïnfection tuberculose/VIH peut être observé: il s'agit d'une réaction inflammatoire expliquée par une reconstitution immunitaire (IRIS), secondaire soit au traitement antituberculeux, soit au démarrage concomitant des antirétroviraux [25].

VIII. DIAGNOSTIC

VIII.1. Imagerie

Les examens d'imagerie seront prescrits en fonction des signes cliniques [29].

VIII.1.1. Radiographie thoracique

Elle est presque suffisante pour un diagnostic fiable de tuberculose. Les images les plus typiques associent des opacités nodulaires, des cavitations et des infiltrations péri broncho-vasculaires.

Les lésions touchent avec une grande prédilection le segment apical du lobe inférieur ou le segment postérieur du lobe supérieur. Une rétraction des lobes supérieurs témoigne de l'ancienneté de l'infection. Les calcifications ne sont observées que sur les lésions anciennes. D'autres aspects radiologiques peuvent être observés.

Les images miliaires nécessitent, pour être vues, un cliché de bonne qualité. Chez les sujets fortement immunodéprimés, le cliché peut être quasiment normal, malgré une tuberculose pulmonaire.

Les formes ganglionnaires médiastinales et pleurales témoignent fréquemment d'une contamination semi-récente ou récente.

Chez les personnes âgées, les tuberculoses lobaires inférieures sont plus fréquentes. Les formes pneumoniques de tuberculose sont des formes graves.

Dans les formes atypiques, c'est la non-régression des signes qui avaient initialement fait évoquer une infection respiratoire banale qui attirera l'attention. La récupération de clichés anciens et l'analyse évolutive des lésions est un élément important du diagnostic de ces formes.

VIII.1.2. Tomodensitométrie thoracique (scanner)

Le scanner thoracique est réservé aux patients atteints de formes complexes dont l'image ne peut être correctement interprétée sur les clichés standards. Si le scanner est, en règle générale, inutile dans une tuberculose pulmonaire dont on a la preuve bactériologique, il

peut être cependant utile, notamment pour les tuberculoses ganglionnaires, les atteintes pleurales complexes, les cas pour lesquels un diagnostic associé est discuté et pour les tuberculoses de l'enfant.

On veillera à ne pas prendre, lors de cet examen, de risque de contamination des autres malades. Cet examen sera repoussé autant que faire se peut à une période où le malade n'est plus contagieux.

VIII.1.3. L'imagerie extra-thoracique

L'imagerie extra-thoracique est le plus souvent indispensable au diagnostic des tuberculoses extrapulmonaires.

VIII.2. Prélèvements

Afin de diagnostiquer une tuberculose, il faut tout d'abord réaliser des prélèvements dont le site est fonction du siège de la maladie [42].

La majorité des prélèvements (environ 85 %) a une origine broncho-pulmonaire (expectorations, aspirations bronchiques, tubages). Les autres prélèvements sont essentiellement des prélèvements des produits de ponction (LCR, abcès, liquides pleuraux, ganglions), d'urines, et des biopsies.

L'émission bacillaire étant intermittente, les prélèvements broncho-pulmonaires (expectorations et tubages gastriques) et urinaires doivent être répétés si possible 3 jours de suite et traités séparément [43].

En cas de localisation pulmonaire, on recueille autant que possible les crachats au réveil en veillant à ce qu'il ne s'agisse pas de mucosités salivaires. Si le patient ne crache pas, il faut avoir recours à l'aspiration bronchique, ou au tubage ou encore au lavage gastrique [44].

En cas de localisation extra pulmonaire, le prélèvement doit être fait dans des conditions d'asepsie rigoureuse surtout s'il s'agit d'une lésion fermée. Il ne sera alors pas nécessaire de le décontaminer avant de l'ensemencer, ce qui évitera de détruire une partie importante des bacilles présents [44].

VIII.3. Décontamination, fluidification, déconcentration

En fonction du caractère poly microbien ou mono bactérien, les prélèvements vont faire l'objet ou non d'une décontamination. Cette étape a pour but d'éliminer la flore commensale des échantillons qui envahirait les milieux de culture avant la détection des mycobactéries qui sont des bactéries à croissance lente [45].

Les mycobactéries sont plus résistantes à l'action des antiseptiques, des acides et des bases dilués que les bactéries commensales. Les liquides de ponction, les ponctions de collections fermées ou les biopsies prélevées stérilement sont ensemencées sans décontamination après centrifugation. Les autres prélèvements considérés comme poly bactériens (tubages, expectorations, liquides d'aspiration bronchique, urines, abcès fistulisés, etc.) sont soumis à une méthode de fluidification-homogénéisation-décontamination [45].

La décontamination est obtenue par l'addition d'un antiseptique au prélèvement. Pour les crachats, le plus couramment employé est soit la soude (méthode de petroff), soit le lauryl-sulfate alcalin (méthode de Tacquet et Tison) ou encore la N-acétyl-L-cystéine-soude (méthode de kubica), l'antiseptique étant habituellement neutralisé à la fin du temps de décontamination en présence d'un indicateur de pH [44].

Le rôle des antiseptiques est double : obtenir une bonne fluidification (homogénéisation) des crachats pour permettre l'action antiseptique proprement dite. Pour les produits non muqueux (urines, pus divers, prélèvements anatomiques), il est possible d'utiliser l'acide sulfurique (méthode de Löwenstein) qui a une activité décontaminante plus puissante, donc plus rapide. La décontamination proprement dite est habituellement complétée par une centrifugation qui permet de concentrer les bacilles sous un faible volume. Seul le culot de centrifugation est ensemencé [44].

VIII.4. Examen microscopique

Les espèces du genre Mycobactérie sont difficilement colorées par la coloration de Gram. Le principe des colorations (Ziehl-Neelson, auramine) des mycobactéries repose sur la propriété d'acido-alcool-résistance. Les frottis sont effectués soit après centrifugation pour les prélèvements non contaminés, soit à partir du culot de décontamination pour les autres prélèvements.

Il existe deux groupes de techniques de coloration (Fig. 2). L'examen direct après coloration fuchsin de Zeihl-Neelsen est utilisé pour des petites séries et la confirmation de frottis positif après coloration à l'auramine qui nécessite un Microscope à fluorescence, afin d'éviter la préparation des réactifs et pour mieux standardiser la méthode.

→ **Coloration de Ziehl-Neelsen** : les mycobactéries colorées par la fuchsin phéniquée apparaissent en rouge vif sur le fond bleu de la préparation (débris cellulaires, mucus, bactéries commensales) (Fig. 3). Le *M. tuberculosis* apparaît sous forme de bacille long, parfois d'aspect granuleux se regroupant en torsades, ou en cordes si le frottis est réalisé à partir d'un milieu liquide (Fig. 4).

→ **Coloration à l'auramine** : les mycobactéries apparaissent comme des bacilles fluorescents jaune-vert sur fond rouge (Fig. 5). Le microscope à fluorescence et spécialement le microscope LED (Light Emetting Diode) permet de mettre en évidence le BK après la coloration à l'auramine ou de Dugommier. C'est aussi une méthode moins coûteuse. Sa sensibilité est meilleure (84 %) avec une spécificité de 97 %.

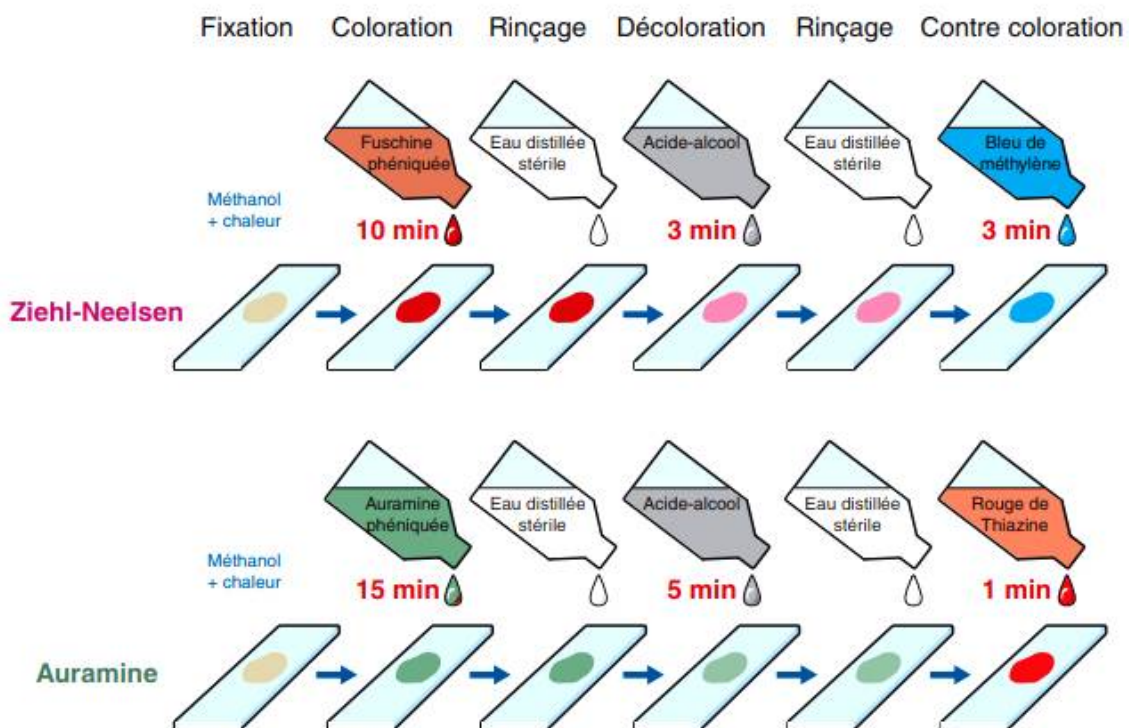


Figure 2: Etapes de la coloration de Ziehl-Neelsen et de la coloration à l'auramine.

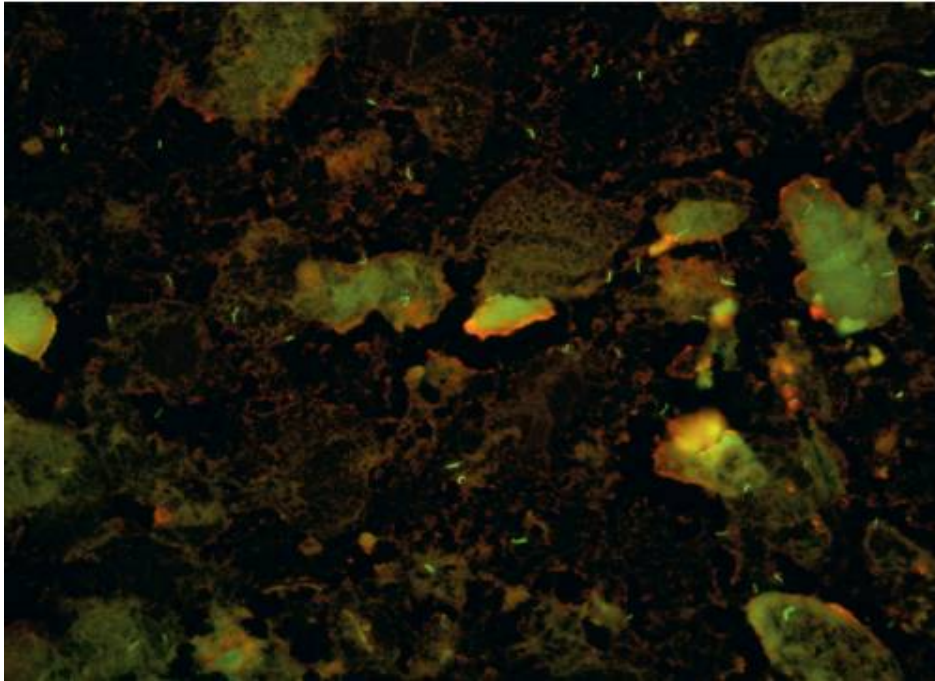


Figure 3: Examen direct d'un frottis réalisé à partir d'une expectoration après coloration à l'auramine (grossissement *400). Présence de bacilles colorés en jaune fluorescent (BAAR).

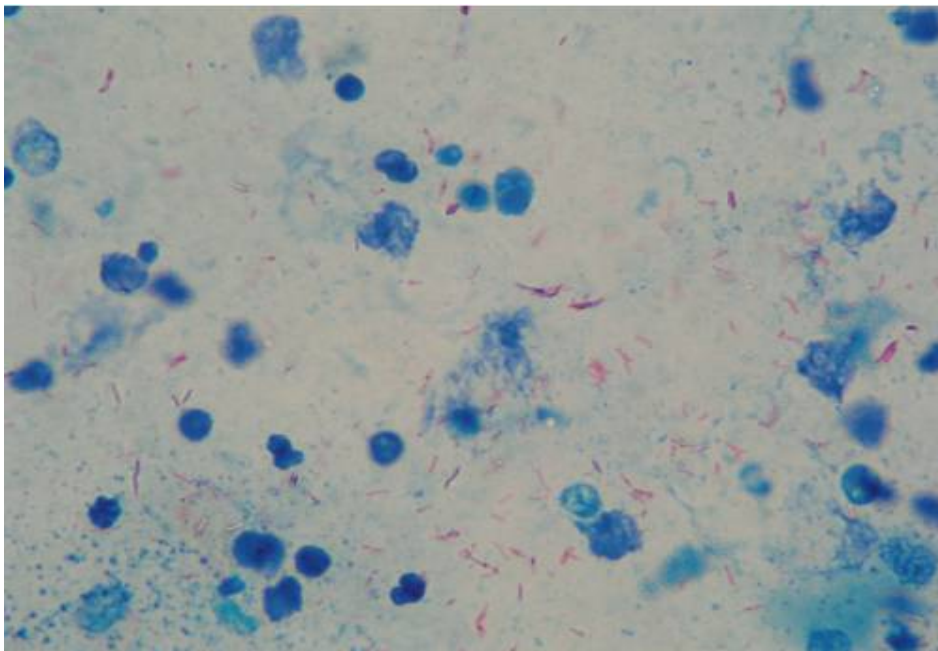


Figure 4: Examen direct d'un frottis réalisé à partir d'une expectoration après coloration de Ziehl-Neelsen (grossissement *1000). Présence de bacilles colorés en rose (BAAR).

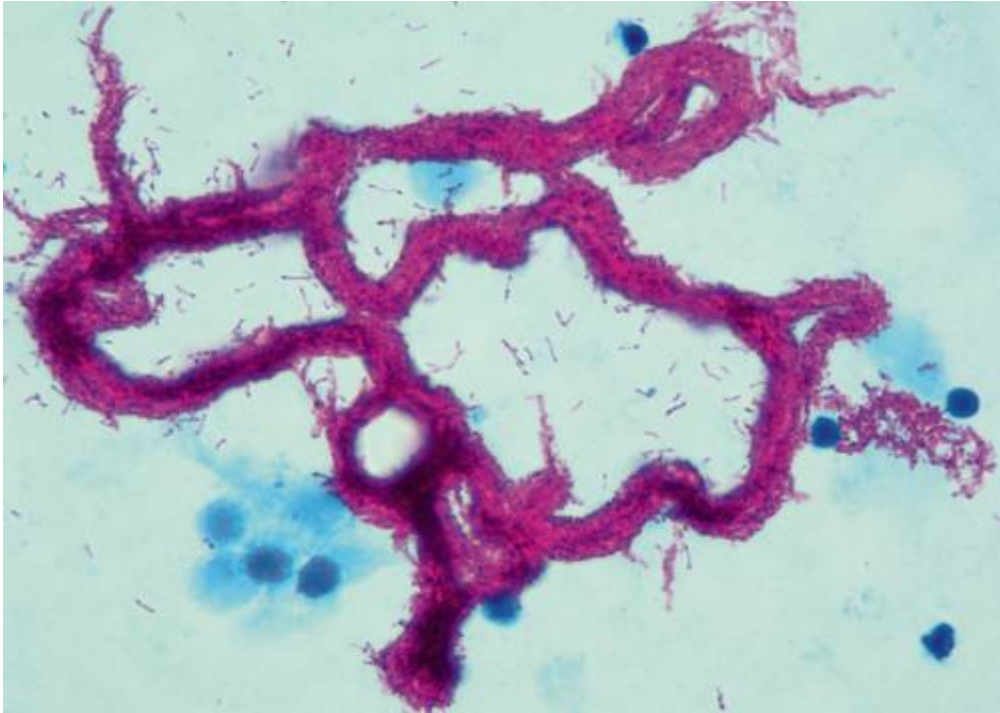


Figure 5: Examen direct après coloration de Ziehl Neelsen (grossissement *1000) d'une culture de mycobactéries de la tuberculose en milieu liquide. Présence de bacilles groupés en « cordes ».

VIII.5. Méthodes de culture

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire repose essentiellement sur la culture, méthode de référence ou gold standard. Elle permet le diagnostic des tuberculoses à microscopie négative notamment la tuberculose extrapulmonaire où le diagnostic est difficilement atteint par l'examen direct. De plus, la culture permet d'établir un antibiogramme. Il faut distinguer les cultures sur milieu solide et les cultures sur milieu liquide [42].

VIII.5.1. Milieux solides

Sur milieu solide de Loewenstein-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 pauci-bacillaire (examen microscopique négatif) [46].

VIII.5.2. Milieux gélosés semi-synthétiques

Des milieux semi synthétiques transparents (Middlebrook 7H10 et 7H11). Ils demeurent cependant moins performants lors de la primo-culture. Les colonies de *M. tuberculosis* sont plates, sèches et rugueuses. La croissance de *M. tuberculosis* est un peu plus précoce (milieu transparent), mais l'observation des colonies est plus difficile que sur les milieux à l'œuf et nécessite parfois une observation à la loupe binoculaire [46].

VIII.5.3. Milieux liquides

Sont fabriqués pour la plupart avec la même base 7H9 et doivent être supplémentés avec des facteurs de croissance rendus sélectifs à l'aide d'un mélange d'antibiotiques (afin d'augmenter la spécificité de la culture). Certains de ces milieux peuvent être couplés à une détection automatique de la croissance. La détection de la multiplication bactérienne se fait

plus rapidement, en moyenne en 8 à 14 jours pour le complexe *Mycobactérium tuberculosis* selon que les prélèvements sont à examen microscopique positif ou négatif [46].

Plusieurs systèmes automatisés non radioactifs en milieu liquide existent sur le marché et semblent être plus performants [42]. Parmi ceux-ci, on peut citer :

- **Méthode MGIT** : Mycobacterial growth indicators tube est un milieu 7H9 supplémenté contenant un indicateur de fluorescence sensible à la concentration du milieu en O₂ composé, une diminution de la concentration en O₂ génère, après excitation à 365 nm, une fluorescence visible à l'œil nu ou détectable à l'aide d'un automate (MGIT 960, Becton Dickinson).
- **BacT/Alert 3D** : La croissance dans les flacons BacT/Alert MP (bioMérieux) est détectée à la base du flacon par un indicateur colorimétrique sensible à l'augmentation du pH (présence de CO₂) reconnu par l'automate (BacT/Alert 3D).
- **Versa TREK** : Le système (Magellan biosciences, Biocentric) est fondé sur la surveillance de la diminution de pression intervenant dans le flacon de culture due à la consommation d'oxygène lors de la croissance bactérienne.

Il ne faut toutefois pas oublier que l'examen microscopique met en évidence des bacilles acido-alcool-résistants, c'est-à-dire des mycobactéries tuberculeuses ou non tuberculeuses. Seule la culture permet l'identification de la mycobactérie [44].

L'examen microscopique est peu sensible car il n'est positif que lorsque la concentration bacillaire est au moins égale à 10⁴/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 [46].

VIII.6. Identification [45, 46]:

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

On remplace maintenant, lorsqu'on en a les moyens, ces épreuves par des méthodes moléculaires. Les régions de l'ADN les plus fréquemment ciblées par ces techniques sont les gènes codant les ARN 16S, les séquences intergéniques 16-23S, ARNr 23S, recA, GyrB, hsp65 et rpoB. Seuls certains tests phénotypiques (niacine, nitrate réductase) sont encore utilisés couramment.

VIII.6.1. Différenciation entre mycobactéries du complexe de la tuberculose et mycobactéries non tuberculeuses :

Cette étape n'est réalisée qu'après contrôle microscopique de la présence de BAAR sur les milieux de culture.

Deux techniques (hybridation en milieu liquide et immunochromatographie) sont actuellement disponibles.

Une sonde monospécifique (*Mycobacterium tuberculosis* Complex, Accuprobe) d'ADN complémentaire d'ARNr 16S marquée par un ester d'acridinium est mise en présence d'un lysat de culture préparé à partir de milieux solides ou liquides. Après hybridation avec l'ARN ribosomique et élimination des fragments de sonde non hybridés, la sonde hybridée est détectée par chimioluminescence à l'aide d'un luminomètre.

La technique immuno-chromatographique, reposant sur la mise en évidence de l'antigène MPT64, permet une identification des isolats du complexe tuberculosis en 15 minutes. Des résultats faussement négatifs avec des isolats de *M. bovis* BCG ont été rapportés avec cette technique.

VIII.6.2. Différenciation des espèces du complexe de la tuberculose :

La détermination des espèces à l'intérieur de ce complexe fait appel à des épreuves phénotypiques en première intention. Les souches à phénotype indéterminées nécessiteront alors l'utilisation de méthodes moléculaires (par détection du polymorphisme du gène *gyrB*, Génotype MTBC, Haine Diagnostika).

VIII.6.2.1. Réactions phénotypiques

Le diagnostic d'espèces précis des mycobactéries du complexe de la tuberculose est effectué en réalisant les épreuves suivantes :

- à partir d'une culture abondante sur milieu solide âgée de 4 semaines, recherche de la production de niacine à l'aide de bandelette réactive (TB Niacin test strip, BBL).
- recherche de la nitrate réductase.
- croissance sur milieu Loewenstein-Jensen contenant du TCH (acide 2-thiophène carboxylique) (Biorad).
- croissance sur milieu de Loewenstein-Jensen contenant de D-cyclosérine (bioMérieux) ;

VIII.6.2.2. Méthodes génotypiques

La distinction entre *M. bovis* et les souches de BCG ainsi que l'identification de quelques variants de *M. tuberculosis* nécessitent parfois la détermination de caractères génotypiques.

Ces tests reposent sur la mise en évidence de régions de délétions (RD1, RD4, RD9) et sur la détection de mutations des gènes *pncA* et *oxyR*.

Un coffret a été commercialisé (Hain Diagnostika/Biocentric), fondé sur la détection du polymorphisme du gène *gyrB* (GenoType MTBC) par PCR multiplex. Trois amplicons marqués à la biotine sont ensuite hybridés avec des sondes spécifiques complémentaires fixées sur une bandelette. L'hybridation est révélée par le complexe streptavidine-phosphatase alcalin. Ce coffret permet d'identifier précisément en une seule étape les mycobactéries de la tuberculose, excepté *M. africanum* génotype I, indissociable de *M. tuberculosis*.

VIII.7. Histologie

Les biopsies sous fibroscopie, coelioscopie, coloscopie, ou laparotomie, intéressent plusieurs sites tels que muqueuse bronchique, plèvre, foie, ganglion, péritoine, iléon, etc.

L'aspect macroscopique peut être évocateur du diagnostic comme c'est le cas des granulations, des adhérences, etc. L'étude microscopique de ces prélèvements confirmera le diagnostic en mettant en évidence le granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse d'autant plus spécifique de la tuberculose qu'elle est associée à une culture positive du fragment [42].

VIII.8. Biologie moléculaire

VIII.8.1. Technique d'amplification génique

Pour pallier la lenteur relative des méthodes de cultures, même si celles-ci ont vu leur temps de réponse significativement raccourci avec les cultures en milieu liquide, de nombreuses techniques de détection et d'amplification du génome des Mycobactéries de la tuberculose ont été mises au point puis commercialisées [45].

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 Mérieux) ou amplification par déplacement de brin (BD Probe Tec®, Becton-Dickinson). 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 [46] .

Les tests d'amplification génique peuvent servir utilement à identifier les bacilles du complexe *M. tuberculosis* dans les prélèvements à examen microscopique positif. En revanche, avec les prélèvements à examen microscopique négatif, un résultat négatif obtenu avec ces tests ne permet pas d'exclure la tuberculose et un résultat positif risque fort d'être un faux positif [46].

Les méthodes de détection (colorimétriques ou fluorimétriques) des produits amplifiés sont variées et de plus en plus souvent automatisées, et permettent une détection des produits en temps réel au fur et à mesure du déroulement de la réaction d'amplification (PCR en temps réel) pour certaines d'entre elles, (Méthodes : Amplikor, AMTD, SDA, Genoquick MTB, GenoType Direct Myco, Xpert MTB/RIF) [45].

VIII.9. Diagnostic immunologique rapide [45]:

↳ Méthode directe :

La détection directe d'antigènes solubles par latex ou ELISA à partir de produits utilisée en routine, pathologiques (sérum, LCR, Liquide pleural, prélèvement respiratoire, urine) a montré une sensibilité et une spécificité médiocres, et n'est pas utilisé en routine.

↳ Méthodes indirectes (sérologie) :

Les intérêts majeurs du sérodiagnostic de la tuberculose seraient le diagnostic et le suivi thérapeutique des formes pauci bacillaires (extra pulmonaires, infantiles), avec la possibilité de différencier un sujet faisant une tuberculose infection (contage) d'un sujet vacciné par le BCG, et de distinguer une tuberculose infection d'une tuberculose maladie.

Les tests sérologiques (mise en évidence d'anticorps) développés, le plus souvent à partir d'un antigène protéique unique plus ou moins purifié, sont peu sensibles et peu spécifiques. L'utilisation d'antigènes lipidiques pariétaux (sulfo-lipides, lipooligosaccharides, di-acyltréhaloses, phénolglycolipides) a permis d'augmenter la sensibilité des tests. L'utilisation de mélange d'antigènes protéiques ou d'antigènes lipidiques a permis également d'augmenter la sensibilité des tests sérologiques.

↳ Exploration de l'immunité à médiation cellulaire :

La génomique comparative des différentes espèces des mycobactéries de la tuberculose (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG) a permis de déterminer des régions codant des protéines présentes uniquement chez *M. tuberculosis* qui permettent d'éviter des réactions croisées entre sujets vaccinés et sujets atteints de tuberculose. Parmi ces protéines, trois antigènes (ESAT6, CFP10, TB7.7) absents chez *M. bovis* BCG sont utilisés pour stimuler la production d'interféron γ (INF γ) par des cellules mononuclées du sang périphérique afin de détecter des sujets atteints de tuberculose infection. En effet, l'activation et l'expansion des lymphocytes T spécifiques d'un antigène peuvent être induites suite à une infection ou à une immunisation (vaccin). Lorsque les lymphocytes T CD8 et CD4 sont, une seconde fois, mis en présence des Antigènes, ils sécrètent de l'INF γ .

Deux techniques sont commercialisées. Elles mesurent la production d'interféron gamma par les cellules T circulantes, en réponse à des antigènes de *M. tuberculosis* en utilisant les techniques ELISA (QuantiFERON-TB®, Cellestis Limited) ou ELISPOT (T-SPOT-TB®, Oxford Immunotec).

VIII.10. Autres examens biologiques

VIII.10.1. Mesure de l'adénosine désaminase (ADA)

L'ADA est une enzyme impliquée dans la prolifération et la différenciation des lymphocytes. Sa concentration augmente lors de l'activation des lymphocytes T en réponse aux antigènes myco-bactériens. Le dosage se fait en spectrophotométrie, caractérisé par son faible coût et sa bonne reproductibilité (sensibilité de 100 % et spécificité de 96 %) [42].

L'augmentation de la concentration de l'adénosine désaminase (ADA) observée dans les pathologies tuberculeuses a conduit à proposer, depuis longtemps déjà, sa mesure comme outil diagnostique. Les études les plus intéressantes concernent la tuberculose des séreuses, en particulier la tuberculose pleurale pour laquelle la sensibilité et la spécificité de la mesure de l'ADA ont été calculées à 93 % [46] .

VIII.10.2. L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) consiste en l'injection intradermique d'un volume de 0,1 ml de tuberculine (PPD: dérivé protéinique purifié), soit 5 unités de tuberculine liquide. Sa positivité témoigne d'un contact avec le *Mycobacterium tuberculosis* sans pouvoir prédire approximativement du moment de l'exposition. Puisque ce sont les lymphocytes T à mémoire persistante malgré une élimination totale de la mycobactérie, plusieurs études ont souligné que le test à 10 unités n'est pas très sensible et donc que le risque de faux négatif varie de 15 à 60 % [42].

IX. TRAITEMENT

IX.1. Mesures générales

La collaboration du patient est capitale et il y a lieu de le mettre d'emblée au courant de la nature de sa maladie, de sa contagiosité éventuelle, de son pronostic, des nécessités et de la durée du traitement médicamenteux, des signes précurseurs de toxicité médicamenteuse des agents antituberculeux utilisés, et de la surveillance nécessaire. Si le patient suit correctement son schéma thérapeutique et que ce schéma est correct mais qu'une rechute survient, la probabilité de résistance bacillaire est de 1 sur 3. Les mesures d'isolement doivent être rigoureuses tant que l'expectoration est bacillifères, dans une chambre bien ventilée et exposée à la lumière [47].

IX.2. Médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose

Les médicaments antituberculeux peuvent être classés comme agents de première ligne, essentiels ou complémentaires, et comme agents de seconde ligne [47].

Les agents essentiels de première ligne sont les plus efficaces, ils comprennent l'Isoniazide (H) et la Rifampicine (R). Les agents complémentaires de première ligne peuvent soit raccourcir le traitement (Pyrazinamide), soit être très efficaces tout en étant peu toxiques (streptomycine, Ethambutol) [47].

Les médicaments de 1^{ère} ligne correspondent au groupe (1) de l'OMS : Isoniazide, Rifampicine, Ethambutol, Pyrazinamide.

Les médicaments de seconde ligne rassemblent les groupes (2 à 5) de l’OMS [48] :

- Le groupe (2) est formé de tous les injectables, aminosides ou apparentés: amikacine, kanamycine, streptomycine, capréomycine;
- Le groupe (3) n’est composé que des fluoroquinolones;
- Le groupe (4) représente les antituberculeux d’efficacité médiocre : acide para-amino-salicylique (PAS), cyclosérine, éthionamide, protionamide, thiacétazone;
- Le groupe (5) correspond aux antituberculeux dont l’efficacité in vivo n’est pas complètement prouvée : amoxicilline-acide clavulanique, linézolide, clofazimine, clarithromycine.

IX.3. Protocoles thérapeutiques au Maroc [49]:

Pour choisir un protocole thérapeutique, il faut d’abord définir et classer les cas de tuberculose. Pour cela deux notions importantes sont à prendre en considération :

- Le siège de l’atteinte et
- La notion de traitement antituberculeux antérieur.

IX.3.1.1. Classification en fonction du siège de la maladie

Le siège de l’atteinte permet de distinguer deux formes de tuberculose :

- La tuberculose pulmonaire.
- La tuberculose extrapulmonaire.
- **La tuberculose pulmonaire est divisée en trois groupes :**

a. Tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+) :

Malade qui présente des symptômes de la tuberculose pulmonaire avec :

- Soit 2 examens microscopiques positifs sur 2 échantillons d’expectoration différents.

- Soit au moins un examen microscopique positif avec des signes radiologiques compatibles.
- Soit au moins un examen microscopique positif ou négatif et une culture positive.

b. Tuberculose pulmonaire à microscopie négative et culture positive

(TPM0C+) : Patient qui présente des signes cliniques et radiologiques de la tuberculose pulmonaire, mais avec au moins 2 examens microscopiques négatifs et une culture positive.

c. Tuberculose pulmonaire à microscopie négative (TPM0) :

Malade qui présente des signes cliniques et radiologiques évocateurs de la tuberculose pulmonaire avec 3 examens microscopiques négatifs.

- **Tuberculose extrapulmonaire.**

Patient qui présente des signes radio-cliniques compatibles avec une atteinte tuberculeuse d'un organe autre que le poumon avec ou sans confirmation bactériologique ou histologique.

Ce groupe comprend aussi la primo infection tuberculeuse.

IX.3.1.2. Classification en fonction d'un traitement antérieur :

La notion de traitement antituberculeux dans les antécédents personnels, doit être recherchée systématiquement chez tout malade tuberculeux, ce qui permet de distinguer deux grands groupes :

- **Les nouveaux cas :**

C'est une tuberculose évolutive, chez un malade qui n'a jamais reçu de traitement contre la tuberculose ou l'ayant reçu pendant une période moins d'un mois.

- **Les cas antérieurement traités :** On distingue :

a. Rechute : il s'agit d'un cas antérieurement traité et déclaré guéri, après une durée suffisante de traitement, mais qui présente à nouveau, une tuberculose active.

b. Echec : on distingue deux types d'échec :

- Echec organisationnel : il s'agit d'un patient tuberculeux qui a interrompu son traitement pendant 2 mois au minimum après le début de la chimiothérapie et dont les examens bactériologiques des expectorations se relèvent positifs par la suite.

- Echec de la chimiothérapie : c'est le cas de tuberculose dont l'examen bactériologique reste positif tout au long du traitement jusqu'au 5^{ème} - 6^{ème} mois, ou redevient positif aux mêmes échéances après une négativation transitoire de l'examen bactériologique des expectorations.

c. Les cas chroniques : c'est un cas d'échec ou de rechute dont l'examen microscopique des expectorations reste positif après un régime de retraitement complet et entièrement supervisé.

d. Les cas multirésistants (MDR-TB): il s'agit de cas de tuberculose dont les tests de pharmaco-sensibilité révèlent une résistance à deux antibacillaires majeurs ou plus.

e. Tuberculose à bacilles ultra-résistants (XDR-TB) : Est une tuberculose résistante à une fluoroquinolone, et au moins un agent Injectable de deuxième-ligne (capréomycine, kanamycine et amikacine), en plus de la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine. Ce sont des cas très difficiles à traiter.

IX.4. Moyens et durée

Les cas de tuberculose sont classés en 4 catégories selon les priorités thérapeutiques du programme national de lutte antituberculeuse. Le classement des cas de tuberculose en catégorie permet de standardiser les régimes de chimiothérapie antituberculeuse [50].

- **Catégorie I : Nouveaux cas de TPM+ et formes graves:**

Cette catégorie constitue la priorité majeure et regroupe [50, 51]:

- Les tuberculoses pulmonaires à microscopie positive (TPM+).
- Les formes aiguës et graves: elles mettent en jeu le pronostic vital et/ou fonctionnel, il s'agit de:

- o La tuberculose neuro-méningée.

- o La tuberculose miliaire.
- o La tuberculose multifocale.
- o La pneumonie caséuse.
- o Mal de Pott avec atteinte neurologique.
 - La tuberculose pulmonaire à microscopie négative ou positive de type broncho-pneumonique étendue.
 - La tuberculose intestinale.
 - La tuberculose rénale.
 - Les lésions tuberculeuses extensives, survenant chez les patients vivant avec le VIH.

Le régime thérapeutique pour cette catégorie est le suivant :

- Phase initiale :

Association de 4 antituberculeux ; l'Isoniazide, la Rifampicine, l'Ethambutol, le Pyrazinamide : 6 jours sur 7 pendant 8 semaines. La streptomycine et l'association de 3 autres antibacillaires (RHZ) : 6 jours sur 7 pendant 2 mois pour les formes méningées et neuroméningées.

- Phase de continuation :

Association de 2 antibacillaires: 6 jours sur 7 pendant 4 mois; 7 mois au maximum pour les formes méningées et neuroméningées.

- **Catégorie II: Rechute et échec au traitement et reprise de traitement:**

Les cas appartenant à cette catégorie ont un risque élevé de développer une TB-MDR; ils doivent recevoir un régime de retraitement qui doit être totalement supervisé durant les 2 phases [50, 51]:

- La phase initiale d'une durée de 3 mois. Durant cette phase le patient est mis sous l'association SRHZE: 6 jours sur 7 pendant les 2 premiers mois; puis association RHZE: 6 jours sur 7 pendant le 3^{ème} mois.

Au terme de cette phase, un contrôle bactériologique des expectorations doit être effectuée. Si celui-ci est négatif la phase de continuation du régime thérapeutique doit être entreprise; si, au contraire, il demeure positif l'association RHZE (6 jours sur 7) doit être maintenue pendant un mois supplémentaire. Si à la fin du 4^{ème} mois le contrôle bactériologique est toujours positif le malade doit être hospitalisé dans l'un des centres hospitaliers nationaux pour prise en charge.

- Une phase de continuation d'une durée de 5 mois. Elle est entamée après la négativation de l'examen bactériologique à la fin de la phase initiale. Pendant la phase de continuation, le malade reçoit l'association RHE 6 jours sur 7 pendant 5 mois. La durée totale du retraitement est donc de 8 mois.

- **Catégorie III: Primo-infection (PI), tuberculose pulmonaire à microscopie négative (TPM0), tuberculose pulmonaire à microscopie négative et à culture positive (TPM0C+) et tuberculose extrapulmonaire:**

Cette catégorie regroupe les formes de tuberculose pulmonaire à microscopie négative avec lésions parenchymateuses peu étendues et de tuberculose extrapulmonaire (autres que les formes citées dans la catégorie I) [50, 51].

Le régime de chimiothérapie comprend les phases suivantes:

- Phase initiale: association RHZ : 6 jours sur 7 pendant 2 mois.
- Phase de continuation: association RH : 6 jours sur 7 pendant 4 mois.

- **Catégorie IV : tuberculose chronique et multirésistante:**

Ils doivent être transférés dans l'un des centres hospitaliers nationaux en vue de l'identification de la souche bacillaire résistante et d'une prise en charge adéquate. Les médicaments utilisés sont de seconde intention, très coûteux, généralement moins efficaces et plus toxiques que ceux utilisés dans les régimes thérapeutiques standards appliqués aux formes pharmacosensibles [50, 52].

IX.5. Autres régimes

IX.5.1. Toxicité majeure à l'un des antibacillaires

En cas de toxicité médicamenteuse majeure, la conduite à tenir est comme suit [50, 52]:

- Identification du médicament en cause.
- Prescription d'un autre régime thérapeutique dont l'efficacité est prouvée.

IX.5.2. Selon le terrain

- Chez l'enfant :

Le régime recommandé est identique à celui de l'adulte. Toutefois, la streptomycine est à éviter en raison de sa toxicité pour la 8^{ème} paire crânienne [50, 53].

Il faut éviter la streptomycine pendant la grossesse :

Le traitement antibacillaire ne doit jamais être interrompu ou reporté à une date ultérieure. Cependant, il faut éviter la streptomycine en raison de son passage à travers le placenta et de son effet toxique pour la 8^{ème} paire crânienne chez le fœtus [50, 53].

- La femme allaitante :

En cas de TPM+, il est préférable d'éviter l'allaitement maternel, en raison du risque de contagion pour le nourrisson [50, 53].

- Tuberculose du nouveau-né :

Le nouveau-né qui présente des signes cliniques et radiologiques compatibles avec le diagnostic de tuberculose et le nouveau-né qui n'a aucun symptôme mais dont la mère est atteinte de tuberculose aiguë doivent recevoir un traitement antituberculeux de 6 mois [50, 53].

IX.6. Les pathologies associées

- Insuffisance hépatique :

Etant donné le risque potentiel d'hépatotoxicité que présentent les antituberculeux majeurs, il est important de surveiller étroitement la fonction hépatique des patients qui sont suspects d'avoir une insuffisance hépatique [50, 53].

Aucune modification du régime chimiothérapique ne doit être entreprise; cependant, il est recommandé de diminuer la posologie de l'Isoniazide et de la Rifampicine.

- Insuffisance rénale :

Ces malades peuvent être traités par l'association RHZ aux posologies habituelles. toutefois, la fonction rénale doit être surveillée durant la chimiothérapie [50, 53].

- Diabète :

Le régime thérapeutique reste le même. Cependant, le diabète doit être contrôlé par des tests glycémiques. Un diabète non ou mal équilibré complique l'évolution d'une tuberculose associée et rend son traitement plus difficile; et réciproquement, une tuberculose mal traitée pourrait déséquilibrer un diabète préexistant [50].

X. PREVENTION

X.1. Généralités

Pour éviter la progression de l'épidémie de tuberculose, les mesures de prévention d'isolement et d'hygiène ont été proposées bien avant la découverte des antibiotiques antituberculeux. Ces mesures peuvent cependant être grandement réduites, au moins dans leur durée, pour les cas de tuberculose à BK sensibles. Dans certains cas, ces mesures, parfois oubliées, doivent rester rigoureusement appliquées, c'est en particulier le cas des tuberculoses à bacilles multirésistants confirmées ou suspectées [26].

X.2. La prévention de la transmission de la tuberculose dans les lieux de soins

Un malade, surtout s'il est bacillifère, doit être considéré comme contagieux pendant les premiers jours de traitement antituberculeux. Cette contagiosité ne se limite aux premiers jours qu'à condition que la souche soit sensible. Ainsi, dès la suspicion du diagnostic de tuberculose pulmonaire, le malade doit être isolé en chambre individuelle, porte fermée, et traité le plus tôt possible. Si la chambre est climatisée, la pression dans la chambre devrait être

inférieure à la pression du couloir. L'air de la chambre devrait être directement évacué vers l'extérieur ou filtré avec des filtres à haute performance. Si la chambre n'est pas climatisée, la fenêtre devrait pouvoir être ouverte pour renouveler l'air. Tout déplacement en dehors de la chambre doit être réduit au minimum, et dans ce cas la malade doit impérativement porter un masque fortement adhérent sur le visage. Les déplacements fréquents et non justifiés en radiologie doivent être évités. Les visites doivent être limitées au minimum, et les visiteurs doivent porter un masque. Il faut fortement déconseiller la visite à une personne séropositive pour le VIH. Le personnel soignant, médical ou paramédical, doit porter un masque. Il faut recommander au malade de mettre systématiquement un mouchoir devant sa bouche en cas de toux ou d'éternuement. Des précautions spéciales doivent être prises pendant les procédures induisant la toux (expectorations provoquées, aérosol, etc.) [54].

X.3. Chimio prophylaxie [55] :

Comme pour beaucoup d'autres maladies, l'élévation du niveau de vie, liée au développement économique, est le premier moyen pour faire reculer l'endémie tuberculeuse.

Pour freiner directement la transmission du bacille, il faut, d'une part, améliorer et développer la détection et le traitement des sources de contamination, d'autre part, protéger les sujets non infectés par la vaccination.

L'efficacité de la vaccination BCG a été maintes fois démontrée en ce qui concerne ses effets directs, c'est-à-dire la prévention de la tuberculose chez les sujets vaccinés. Par contre, son efficacité indirecte, c'est-à-dire son action sur la chaîne de transmission du bacille dans une population donnée, par l'intermédiaire de campagnes de vaccinations chez les enfants et les adultes jeunes, s'est révélée peu importante. Par ailleurs, le BCG, vaccin vivant, est difficile à conserver en milieu tropical. La technique de vaccination par voie intradermique est délicate, les complications ne sont pas rares.

En pratique, dans les pays en voie de développement, la vaccination BCG, en raison de la protection qu'elle confère aux sujets vaccinés, doit être poursuivie dans la mesure où elle fait appel à une souche vaccinale de qualité et reconnue comme telle par un laboratoire de référence et où elle est pratiquée dans de bonnes conditions (conservation du vaccin, technique et dose convenables).

La chimio-prévention qui s'adresse aux sujets exposés mais non encore infectés, et la chimio-prophylaxie qui s'adresse aux sujets infectés mais non encore malades, ne sont pas des mesures prophylactiques habituellement utilisées dans les programmes de lutte antituberculeuse, il s'agit le plus souvent de mesures individuelles qui reposent sur l'administration plus ou moins prolongée d'isoniazide (6 à 12 mois).

X.4. Programme national de lutte antituberculeuse [49, 56] :

La lutte contre la tuberculose au Maroc est considérée par les pouvoirs publics comme une intervention sanitaire d'urgence. Dans le cadre du Programme national de lutte antituberculeuse (PNLAT), le Ministère de la Santé alloue chaque année un budget de 3 à 4 millions USD pour assurer les interventions de prévention, pour la prise en charge et le contrôle de cette maladie. Le PNLAT est géré au niveau central par le Service des Maladies Respiratoires qui relève de la Direction de l'Epidémiologie et de Lutte Contre les Maladies (DELM). Le PNLAT possède également des Unités Régionales de Coordination du PNLAT. Cependant, ne sont pas encore toutes pleinement Fonctionnelles.

Les Centres de Diagnostic de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires (CDTMR) Constituent la cheville ouvrière de la mise en pratique des activités de prévention, de prise en charge et de contrôle de la tuberculose. Théoriquement, chaque province ou préfecture devrait avoir son propre CDTMR; il y en a 60 à travers tout le territoire national. Certains CDTMR couvrent plus d'une province ou préfecture en raison de la faible taille des populations provinciales ou préfectorales. En général, les CDTMR disposent d'un laboratoire qui réalise au moins la microscopie de la tuberculose et sont dirigés le plus souvent par un médecin pneumo-phtisiologue. Ce dernier est assisté par un animateur de la lutte antituberculeuse qui relève du Service du Réseau des Etablissement Sanitaire (SRES). L'animateur de lutte antituberculeuse et les cadres du CDTMR et constituent l'Unité de Coordination du PNLAT de la province ou de la préfecture.

Dès 1991, le PNLAT a initié la mise en place de la stratégie DOTS (directly observed treatment, short course). de l'OMS qui a permis de renforcer ses structures, d'améliorer l'intégration des prestations de soins et de lutte dans les établissements de soins de santé primaires, de standardiser la prise en charge et le suivi des patients tuberculeux, d'étendre le

réseau de laboratoires de la tuberculose et de mettre en œuvre un système d'information en conformité avec les recommandations internationales. Il s'en est suivi une amélioration de la guérison des patients mis sous traitement antituberculeux et une augmentation significative de dépistage de la tuberculose. En 2006, et conformément aux recommandations de L'OMS, le PNLAT a adopté une nouvelle stratégie appelée « Stratégie Halte à la Tuberculose » pour améliorer et consolider les acquis de la Stratégie DOTS et développer d'autres interventions stratégiques comme l'Approche Pratique de la Santé Respiratoire (APSR) ou la Prise en Charge Programmatique de la Tuberculose Pharmacorésistante (PCPTPR), les activités collaboratives tuberculose/VIH.

Un plan stratégique national 2006-2015 (PSN) de lutte contre la tuberculose, avait été créé pour atteindre les objectifs du millénaire pour le développement à travers la mise en œuvre des interventions spécifiées dans la Stratégie Halte à la tuberculose. Il avait : i) pour objectifs opérationnels de maintenir un taux de succès thérapeutique à plus de 85 % parmi les patients tuberculeux mis sous traitement antituberculeux et de renforcer la détection des cas de tuberculose ii) pour but de diminuer de moitié, à l'horizon de 2015 par rapport à l'année 1990, la prévalence et la mortalité de la tuberculose. L'OMS estime que plus de 80 % des cas sont détectés annuellement au Maroc depuis au moins 1995. Par ailleurs, depuis l'introduction du DOTS, le taux annuel de succès thérapeutique s'est élevé à plus de 85 %. Pour réduire significativement le taux de morbidité tuberculeuse, le PNLAT a développé une approche multisectorielle tout en ciblant plus particulièrement les régions administratives les plus urbanisées. Pour ce faire, il avait lancé le « Plan national d'Accélération de la Réduction de l'Incidence de la Tuberculose 2013-2016 » dont l'objectif global était de réduire l'incidence de cette épidémie de 6 % par an. Ce plan est en adéquation avec la nouvelle stratégie de l'OMS appelée « Stratégie pour mettre Fin à la Tuberculose » qui a été adoptée par le programme national de lutte contre la tuberculose.



CHAPITRE II : LA TUBERCULOSE MULTIRESISTANTE



I. GÉNÉRALITÉS

Le phénomène de résistance aux antituberculeux a été décrit pour la première fois en 1948 soit quelques années après la première utilisation de la streptomycine pour le traitement de la tuberculose [57].

La résistance d'une souche de bacille tuberculeux est la conséquence d'une sélection successive de mutations conférant la résistance à un ou plusieurs antibacillaires. On parle de :

- monorésistance : lorsque le *Mycobactérium Tuberculosis* est résistant à un agent de la première ligne de traitement antituberculeux.
- polyrésistance : lorsque le *Mycobactérium Tuberculosis* est résistant à deux ou plus de deux agents de la première ligne mais qui ne sont ni la rifampicine, ni l'isoniazide.
- multirésistance (MDR) : lorsque le *Mycobactérium Tuberculosis* est résistant à l'isoniazide et à la rifampicine.
- multirésistance extensive (XDR) : lorsque le *Mycobactérium Tuberculosis* est résistant à l'isoniazide et à la rifampicine et à n'importe quelle quinolone et un autre agent de deuxième ligne de traitement antituberculeux (amikacine, capréomycine et kanamycine).
- pre-extensive multirésistance (Pre-XDR) : lorsque le *Mycobactérium Tuberculosis* est résistant à l'isoniazide et à la rifampicine et résistant aux fluoroquinolones ou à un des agents de la deuxième ligne de traitement antituberculeux.

Une autre définition est ce que l'on appelle la multirésistance acquise (ou secondaire) pour les malades qui ont été traités préalablement par un traitement antibacillaire. Enfin, il y a multirésistance primaire lorsqu'on a été infecté lors d'un contact avec un patient porteur d'un germe multirésistant [27].

II. EPIDÉMIOLOGIE

D'après les derniers recensements de l'Organisation Mondiale de la Santé, la tuberculose multirésistante est présente dans toutes les régions du monde où une surveillance des résistances médicamenteuses a été mise en place et le nombre de cas semble augmenter progressivement [58].

En 2018, environ un demi-million de nouveaux cas de tuberculose résistante à la rifampicine (dont 78 % de cas de tuberculose multirésistante) ont été enregistrés. À l'échelle mondiale, 3,4 % des nouveaux cas de tuberculose et 18 % des cas déjà traités présentaient une tuberculose multirésistante ou une tuberculose résistante à la rifampicine (TB-MR/TB-RR). Les proportions les plus élevées (>50 % chez les cas déjà traités) étant observées dans les anciens pays soviétiques [20].

La TB-MR est plus difficile à traiter que la tuberculose classique car les solutions thérapeutiques sont limitées, pas toujours disponibles en fonction des pays, et plus coûteuses. La TB-MR infecte et tue des milliers de personnes chaque année, les trois pays représentant la plus grande part de la charge mondiale étaient l'Inde (27 %), la Chine (14 %) et la Fédération de Russie (9 %) [20, 59]. Ce sont le plus souvent des régions où l'incidence de la tuberculose est élevée, souvent aussi des régions où le taux de guérison est inférieur aux attentes de l'OMS (85 %) et où le taux de rechutes est élevé, traduisant l'incapacité relative du programme local à assurer la guérison de la majorité des malades [58].

Dans toutes les régions du monde, la proportion de cas multirésistants est plus élevée chez les malades qui ont déjà reçu un traitement antituberculeux (complet ou incomplet) dans le passé et qui rechutent. Dans les pays occidentaux à faible incidence de MDR-TB, de tels cas s'observent plus souvent chez des migrants provenant de pays où la prise en charge de la tuberculose est déficiente et ne correspond pas aux standards préconisés par les organisations internationales [58].

Entre 2017 et 2018, quelques progrès ont été réalisés dans le dépistage, la détection et le traitement de la TB-MR/TB-RR. Mais, malgré ces améliorations, le nombre de personnes inscrites dans des programmes de traitement en 2018 ne représentait l'équivalent que d'une

personne sur trois parmi le demi-million de personnes environ qui ont développé une TB-MR/TB-RR. Pour combler cet écart important, il faut augmenter l'un ou plusieurs des éléments suivants : la détection des cas de tuberculose, la proportion de cas de tuberculose confirmés bactériologiquement, la couverture du dépistage de la résistance aux médicaments parmi les cas confirmés bactériologiquement et la couverture du traitement pour les patients chez lesquels on a diagnostiqué une TB-MR/TB-RR. La recherche de nouveaux tests diagnostiques de pharmacorésistance, et de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces est ainsi une priorité de santé publique [20, 59].

III. FACTEURS DE RISQUE

Le développement de résistance apparaît à la suite de mutations spontanées ou, le plus souvent, induite par une utilisation inadéquate des médicaments antituberculeux, prendre un agent antibacillaire en monothérapie. Ainsi, le principal facteur de risque pour une TB-MR est la prise d'un traitement antituberculeux antérieur, dont la durée et/ou la posologie étaient inappropriées [5].

La pandémie d'infection à VIH est venue amplifier le phénomène de sélection des souches mutantes. Une plus grande fréquence des cas de tuberculose multirésistante au cours de la séropositivité par le VIH est bien établie. En effet, l'infection à VIH comme la tuberculose, touche tout particulièrement des populations marginalisées, toxicomanes ou en situation de précarité, dont les individus sont à haut risque de mauvaise observance ou de non observance de traitements [60].

Parmi les autres facteurs de risque on peut citer : le contact étroit avec un patient atteint de TB-MR, le jeune âge des patients (35-40ans), la migration, la provenance de pays à haute endémie de TB-MR, un délai de plus de 2 mois avant l'initiation du traitement ou l'emprisonnement (aussi débattu, facteur de risque pour TB-UR lors de TB-MR avérée), difficultés d'approvisionnement en médicaments pour les patients les plus pauvres, difficultés dans la distribution des médicaments dans les pays non industrialisés, utilisation d'associations d'antibiotiques dont la biodisponibilité est incertaine (mauvaise qualité des

médicaments), méconnaissance par le patient des risques d'apparition d'une souche multirésistante ou encore non-application de la technique du traitement supervisé chez des cas à fort risque de non adhésion [5, 60].

Les facteurs les plus fréquemment associés à la sélection d'une résistance au niveau de la collectivité et au développement d'une TB-MR dans des conditions épidémiques sont résumés dans le Tableau I [61].

Tableau I: Les causes associées à la sélection de résistance dans la collectivité et au développement d'une TB-MR [61] .

Les causes
1. Non mise en œuvre de la stratégie DOTS. 2. Adhésion et supervision du traitement médiocre. 3. Traitements non standardisés. 4. Episodes fréquents de rupture de stock en médicaments dans le pays. 5. Qualité médiocre des médicaments antituberculeux. 6. Pays où le traitement de la TB est surtout pris en charge par le secteur privé. 7. Contrôle déficient de l'infection hospitalière. 8. Haute prévalence de souches très virulentes de <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>, particulièrement lorsqu'elles deviennent multirésistantes (MDR). 9. infection par le virus de l'immunodéficience humaine dans certaines régions.

IV. MÉCANISME DE RÉSISTANCE

Ces dernières années, les mécanismes de résistance de *M. tuberculosis* ont été décrits pour la plupart des médicaments antituberculeux. La résistance acquise ou secondaire des mycobactéries aux antituberculeux est toujours liée à des mutations de gènes chromosomiques et n'est pas transférable d'une souche à l'autre. Chez les souches résistantes à plus de deux antibiotiques, chacune des résistances est acquise indépendamment des autres, le plus souvent de façon successive en fonction des antibiotiques utilisés pour le traitement antituberculeux. Ces mutations ont lieu soit dans les gènes de structure de la cible de l'antibiotique ce qui entraîne une diminution de l'affinité de la cible pour l'antibiotique

(rifampicine-rpoB, isoniazide KatG/InhA/Ahpc/ndh, ethambutol-embB, aminoside-Rrs, éthionamide et fluoroquinolone-gyrA), soit dans le gène codant une enzyme dite activatrice car transformant l'antibiotique en une substance active (isoniazide, pyrazinamide)[62, 63].

La résistance acquise (secondaire) aux antituberculeux est en général secondaire à la sélection de mutants résistants lors d'un traitement mal conduit. Cette sélection s'opère Lorsque deux facteurs sont réunis : une population bacillaire importante et un seul antibiotique actif au contact des bactéries, la première condition est remplie dans la tuberculose caverneuse, pulmonaire ou rénale, au début du traitement où les bacilles sont dans des conditions de multiplication intense en raison de la bonne oxygénation de la caverne. La seconde condition est remplie lorsque le malade reçoit une monothérapie de principe (par exemple dans le cadre du traitement de la tuberculose latente) ou de fait parce que les bacilles sont résistants aux autres antibacillaires prescrits simultanément (par exemple avant obtention de l'antibiogramme) ou parce qu'un seul antituberculeux diffuse à concentration efficace dans la lésion [62].

La fréquence de ces mutations est appréciée par la proportion de mutants résistants au sein d'une population bacillaire sensible. Cette proportion pour les souches dites "normales" ou "sauvages " varie de 10^{-5} mutants résistant à l'isoniazide à 10^{-7} pour la rifampicine et l'ofloxacine. Cela veut dire qu'au sein d'une caverne tuberculeuse qui contient 10^8 bacilles, il y a avant un traitement antituberculeux, au moins 1000 bacilles résistants à l'isoniazide et 10 résistants à la rifampicine. La survenue de chaque mutation étant indépendante, la proportion de doubles mutants est égale au produit des proportions de chaque mutant pris isolément soit, pour un bacille doublement résistant à la RMP et à l'INH, $10^{-7} \times 10^{-5} = 10^{-12}$, ce qui en fait un événement quasi impossible. C'est pourquoi l'association de ces deux antituberculeux empêche la sélection de mutants résistants à chacun d'entre eux [63, 64]. Cependant, il est possible que le patient soit infecté par des bacilles tuberculeux déjà résistants à l'isoniazide (résistance primaire). Dans ce cas, la bithérapie à base d'isoniazide et de rifampicine équivaut à l'administration de RMP en monothérapie et risque d'entraîner la sélection de souches résistantes à la rifampicine. C'est pourquoi les recommandations internationales préconisent au minimum une trithérapie avec, en plus de la RMP et de l'INH, de l'ethambutol.

Le pyrazinamide est indispensable pour limiter la durée du traitement antituberculeux à 6 mois au lieu de 9. Mais, il n'est actif qu'en milieu acide et ne pouvant, de ce fait, empêcher la sélection de mutants résistants à la rifampicine en cas de résistance à l'isoniazide [62].

V. DIAGNOSTIC DE LA TB-MR

Pour affirmer le diagnostic de la multirésistance, il est indispensable de démontrer la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide. Les directives de l'Organisation Mondiale de Santé recommandent vivement surtout dans les pays à ressources limitées, le diagnostic par examen microscopique des frottis directs, la culture et un test de sensibilité phénotypique et génotypique dans les cas suspects de TB pharmacorésistante et les cas de rechutes [63].

V.1. Méthodes d'étude de la sensibilité aux antituberculeux

V.1.1. Méthode des proportions

Une méthode classiquement utilisée pour mesurer la sensibilité aux antibiotiques d'une souche du complexe *M. tuberculosis*, permet aussi de déterminer la proportion de bacilles résistants à chaque antituberculeux [46]. La souche est déclarée résistante à un seul antituberculeux lorsque la proportion de mutants résistants est beaucoup plus élevée que la proportion de mutants spontanément présents dans les souches « sauvages » et qu'elle est devenue supérieure ou égale à une proportion dite critique (1 ou 10 % selon les antibacillaires) (Fig. 6) [46].

En pratique, la méthode à utiliser est la méthode des proportions décrite par Canetti, Rist et Grosset, qui permet de faire un antibiogramme indirect à partir d'un milieu de Loewenstein-Jensen, ou encore un antibiogramme direct à partir d'un produit pathologique suffisamment riche en bacilles. Les critères de résistance sont donnés dans le tableau II [44].

Tableau II: Critères de résistance de *M. Tuberculosis* aux antibiotiques selon la méthode des proportions (milieu de Lowenstein-Jensen; lecture au 42^{ém} jour) [44].

Antibiotiques	Concentration (mg/l)	Proportion critique ^a
Isoniazide	0,2	1 %
Streptomycine	4	1 %
PAS	0,5	1 %
Rifampicine	40	1 %
Ethambutol	2	1 %
Ethionamide	20	10 %

^a La proportion critique est la proportion au delà de laquelle la souche est classée comme résistante.

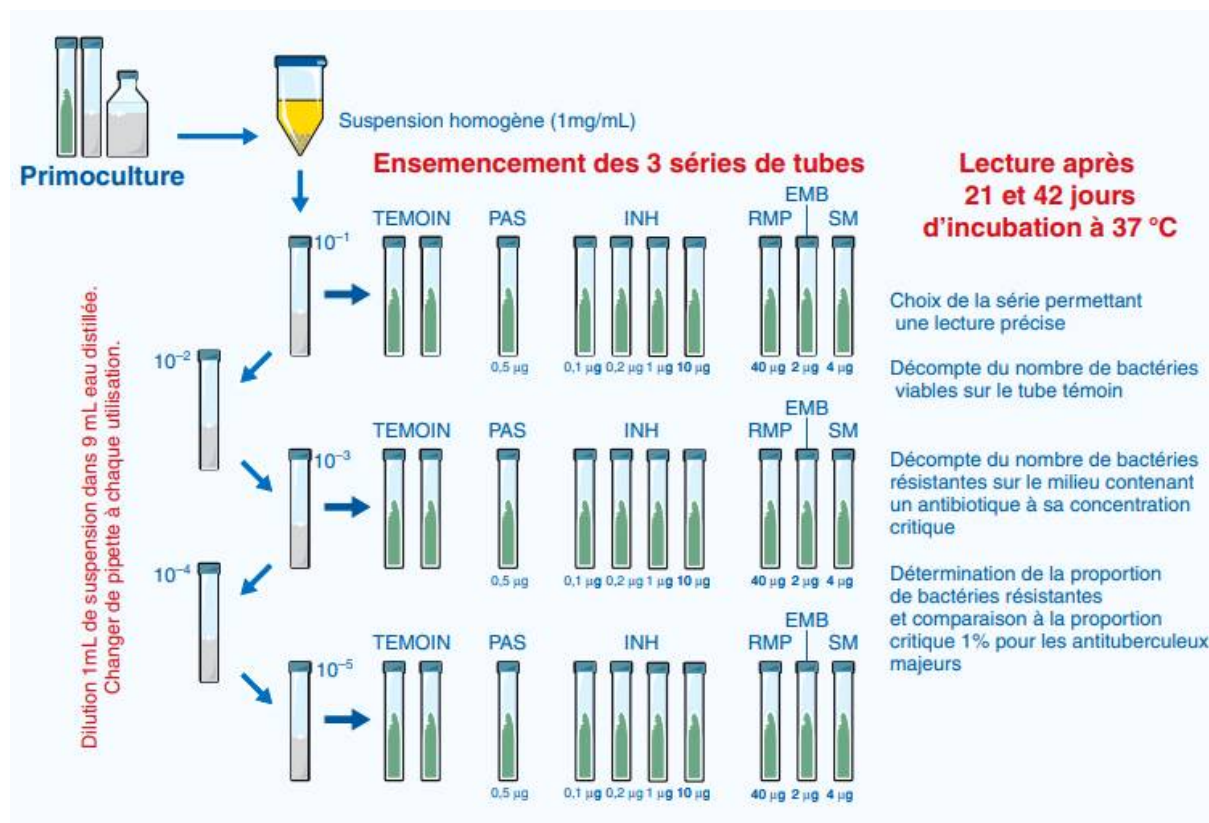


Figure 6: Etude de la sensibilité des mycobactéries aux antibiotiques sur milieux solides (Loewenstein-Jensen) par la méthode des proportions [45].

V.1.2. Antibiogramme en milieu liquide

Comme la méthode des proportions, l'antibiogramme en milieu liquide vise à déterminer la proportion de mutants résistants au sein d'une souche de bacilles de la tuberculose [46].

Les milieux utilisés (MGIT®, Becton-Dickinson utilisé manuellement ou avec l'automate Bactec 960 et Bact/Alert MP® de l'automate BacT/Alert 3D, BioMérieux) et les réactifs nécessaires sont disponibles dans le commerce [46] (Fig. 7).

Les trousseaux comportent la rifampicine, l'isoniazide, la streptomycine et l'éthambutol (Becton-Dickinson et BioMérieux) ainsi que le Pyrazinamide (Becton-Dickinson). Des trousseaux pour les antituberculeux de seconde ligne sont en cours de préparation.

La méthode est fondée sur la comparaison des délais de croissance dans le milieu liquide contenant un agent antituberculeux et dans le milieu témoin ne le contenant pas, le milieu contenant l'agent antituberculeux étantensemencé avec cent fois plus de bacilles que le milieu témoin [46].

La détection de la croissance, qui est basée sur divers principes physico-chimiques, est plus rapide en milieu liquide et les résultats sont obtenus en 8-10 jours au lieu de 28 à 42 jours en milieu solide [46]. Cependant, les fabricants recommandent de ne pas faire l'antibiogramme direct en milieu liquide, en raison du risque élevé de contamination inhérent au milieu liquide et de la présence d'antibiotiques dans les milieux dont on peut toujours craindre qu'ils interfèrent dans l'activité antituberculeuse [46].

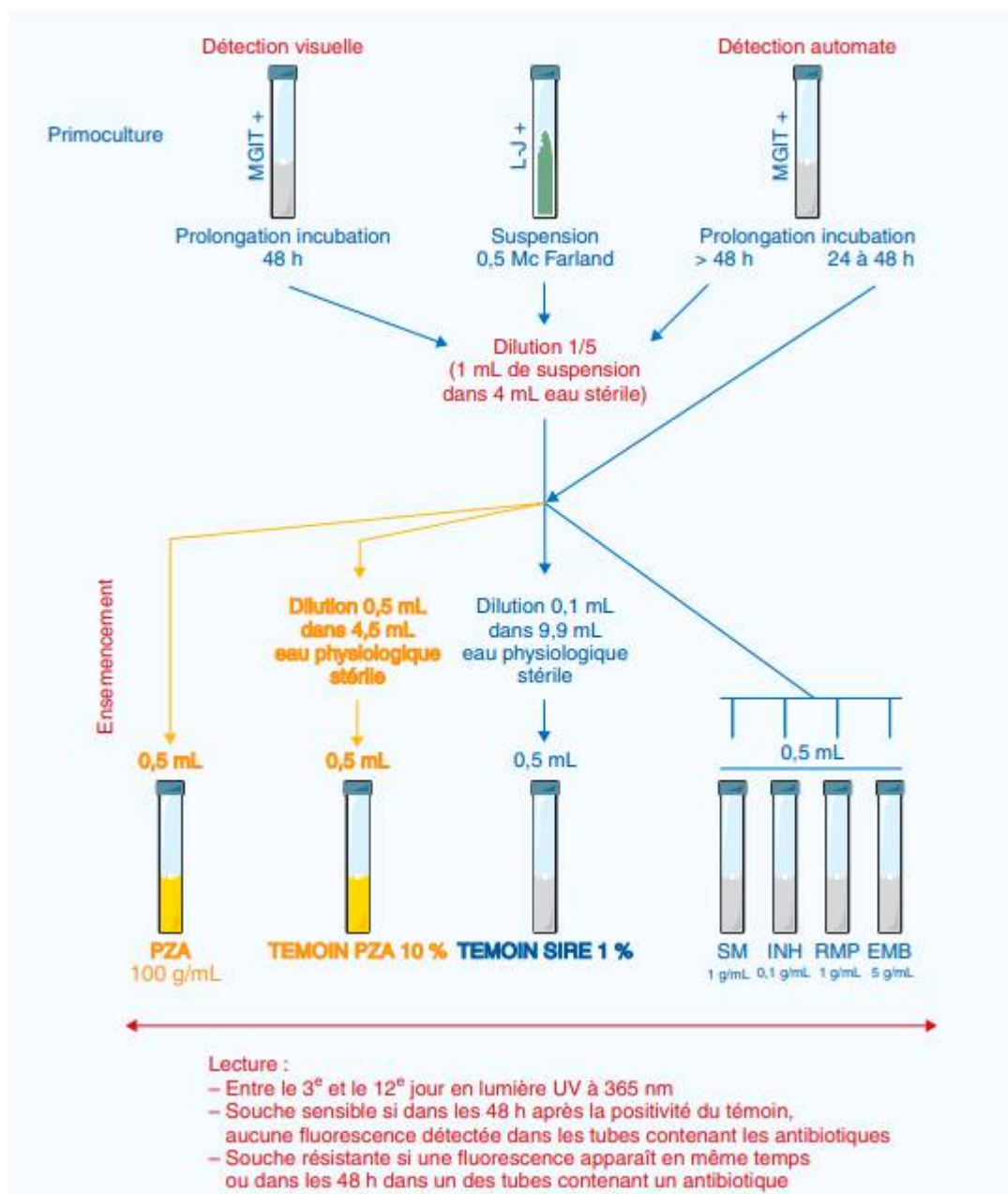


Figure 7: Etude de la sensibilité aux antituberculeux en milieux liquides par les méthodes MGIT (Bactec) [45].

V.1.3. Méthodes moléculaires :

La détection rapide des souches de *M. tuberculosis* multirésistantes (MDR), représente une des avancées majeures dans le diagnostic de la tuberculose pharmacorésistante. En pratique, la détection moléculaire de la résistance à la rifampicine (RMP) est utilisée pour la recherche des souches résistantes; cette résistance étant généralement associée à celle de l'isoniazide (INH) dans de nombreux pays où la monorésistance à la rifampicine reste rare [65].

Actuellement, les tests commercialisés s'appuient sur deux approches distinctes associant la détermination de la résistance à la rifampicine et/ou à l'isoniazide et l'identification de *M. Tuberculosis* complex. La première approche utilise le principe de la PCR (polymérase Chain réaction) en temps réel GeneXpert MTB/RIF. La seconde utilise une technique d'amplification génique suivie d'une hybridation inverse sur bandelette Line Probe Assay INNO-LiPA Rif.TB, génotype MTBDR plus [65].

V.1.3.1. Les méthodes d'hybridation sur bandelette (LPA) [87, 88]:

Basées sur des techniques d'hybridation reverse, les LPA (Line Probe Assay) s'avèrent très fiables pour la détection rapide des souches multirésistantes en mettant en évidence des mutations dans les gènes de résistance à la rifampicine et/ou à l'isoniazide Parmi ces tests, on cite : la bandelette INNOLiPA Rif-TB® (Innogenetics) et la bandelette Genotype MTBDR® (Hain Science). Les 2 bandelettes permettent de déterminer les mutations entraînant la résistance à la rifampicine. La bandelette Genotype MTBDR® permet, en plus, de détecter la mutation la plus fréquemment associée à la résistance à l'isoniazide (mutation du codon 315 du gène *KatG* qui entraîne la résistance à haut niveau) [46, 65].

Sur les bandelettes sont fixées des sondes spécifiques des allèles sauvages du gène *rpoB* et de la position 315 du gène *KatG* ainsi que des sondes spécifiques des mutations les plus fréquemment en cause dans la résistance à la rifampicine (S531L, H526Y, H526D, et D516V pour *RpoB*) et dans la résistance à l'isoniazide (deux codons déterminant la mutation Ser→Thr en position 315 pour *KatG*) [46].

Avec ce jeu de sondes, il est possible de préciser si les gènes KatG et rpoB sont sauvages où s'ils sont le siège de mutations pour les positions testées. De plus l'absence d'hybridation avec la sonde sauvage sans hybridation avec les sondes des mutations les plus fréquentes révèle la présence de mutations plus rares dont l'identification précise ne peut être obtenue que par séquençage du gène concerné (Fig. 8).

Cette technique demande quelques heures d'attente et peut être appliquée directement aux échantillons lorsqu'ils sont riches en BAAR (examen microscopique positif) et qu'ils ne contiennent pas d'inhibiteurs de l'amplification. On peut alors identifier les bacilles vus au microscope au complexe *M. tuberculosis* et révéler la présence de mutations conférant la résistance à la rifampicine (et la résistance à haut niveau à l'isoniazide pour Genotype® MTBDR), dans les 48 à 72 heures qui suivent le prélèvement [46].

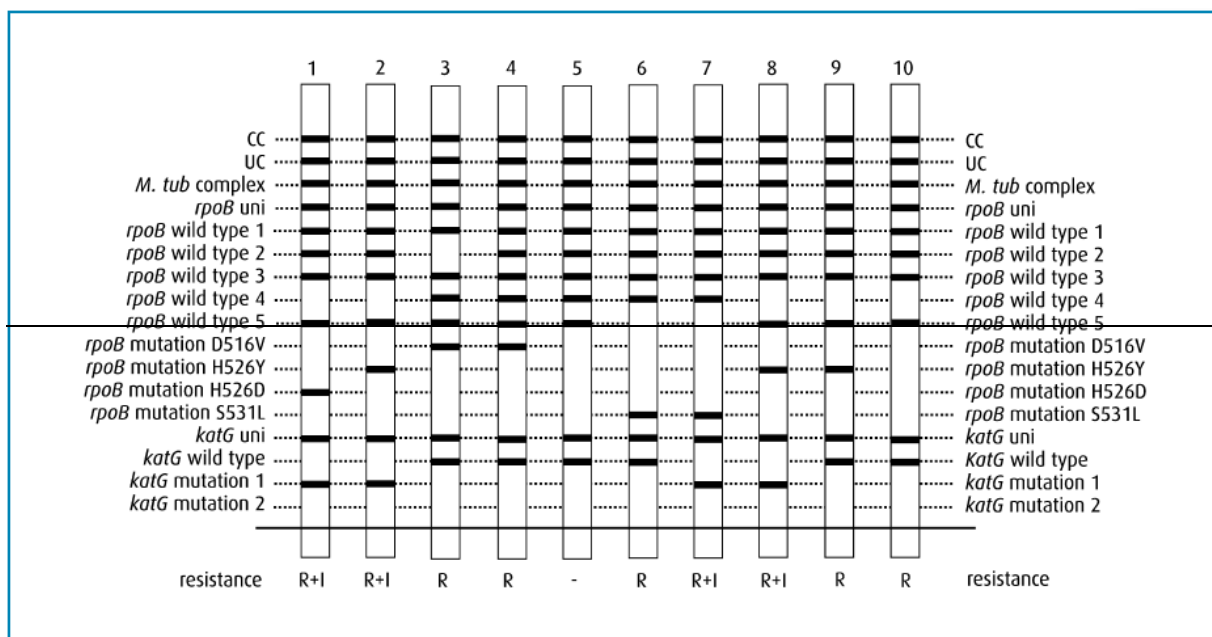


Figure 8: Exemples de résultats de recherche de mutations dans les gènes KatG et rpoB par hybridation sur bandelette Genotype® MTBDR.

V.1.3.2. Xpert MTB/RIF

Le test Xpert MTB/RIF est un test moléculaire qui permet la détection dans les prélèvements cliniques des fragments d'ADN du génome du complexe *Mycobacterium tuberculosis* et leur éventuelle résistance à la rifampicine [66]. Il est réalisé sur la plateforme GeneXpert®. Ce test automatisé semi-quantitatif de PCR en temps réel permet de réaliser les différentes étapes (extraction, purification, amplification d'ADN, hybridation des sondes et détection multiplex). L'amplification génique cible la région de 81 pb du gène *rpoB*, qui code la sous-unité de l'ARN polymérase et qui héberge les principales mutations responsables de la résistance à la rifampicine. Cinq sondes de type « balise moléculaire » couvrent l'ensemble de cette région et s'hybrident avec les séquences sauvages [67].

Une étude réalisée sur des dilutions en série de suspensions bactériennes préparées à partir de souches de référence du complexe tuberculosis a démontré que la technique Xpert MTB/RIF fournissait une évaluation rapide et fiable de la charge bactérienne au-dessus d'un seuil de 100 bactéries par échantillon [67]. De ce fait, dans des cas de forte suspicion de tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire, cette technique permet sur des prélèvements microscopiques négatifs d'optimiser un diagnostic rapide de tuberculose en moins de 2 heures. Contrairement aux autres techniques de PCR, l'étape de lavage intégrée dans la cartouche du test permet de ne conserver que les organismes intacts sans toutefois faire la distinction entre organismes viables et non viables [67]. Les études récentes sur l'évaluation de la performance diagnostique de ce test ont montré que la sensibilité par rapport à la culture était de plus de 98 % pour les prélèvements à microscopie positive mais de 68 % pour les prélèvements à microscopie négative [67]. Cette technique reste donc moins sensible que la culture et un résultat négatif obtenu sur un prélèvement pauci-bacillaire ne permet pas d'exclure une tuberculose. Une sélection des patients sur la base de l'analyse de risques pourrait permettre une utilisation rationnelle de ce test. La résistance à la rifampicine est un bon marqueur prédictif de la multirésistance. Bien que la sensibilité et la spécificité du test Xpert MTB/RIF soient $\geq 98\%$, dans nos pays à faible prévalence de souche résistante à la rifampicine, la valeur prédictive positive (VPP) de la résistance à la rifampicine de ce test est plus faible et des résistances détectées par erreur peuvent être suspectées, nécessitant de

réaliser systématiquement un antibiogramme. Mais ce test présente l'avantage d'être simple, rapide, sensible et spécifique pour les prélèvements pulmonaires à microscopie positive, permettant ainsi d'accélérer une prise en charge adéquate des patients en termes d'isolement, mais aussi de traitement antituberculeux si le patient présente des facteurs de risques d'avoir été en contact avec une souche multirésistante [67]. Cependant, certains auteurs remettent en question la sensibilité des tests phénotypiques concernant la détection de la résistance à la rifampicine [67].

VI. PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE

VI.1. Traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR)

Le traitement des cas MR est extrêmement complexe, et moins bon que celui des TB «classiques». Le taux de réussite varie de 40 à 75 % et il est très largement dépendant des moyens mis en œuvre, ainsi que de l'expertise des équipes qui prennent en charge le traitement, la gravité de ces cas, le coût du traitement, la limitation des choix thérapeutiques pour traiter les tuberculoses MDR, l'efficacité minimale de ces médicaments (moins efficaces que l'INH et la RMP), et la sévérité de leurs effets secondaires sont autant de facteurs qui incitent à orienter ces patients vers des équipes spécialisées pluridisciplinaires, expertes dans le maniement des drogues et disposant de locaux adaptés [68].

En général, l'élaboration du régime thérapeutique repose sur quatre éléments : la connaissance des antécédents du patient et en particulier des médicaments qu'il a déjà reçus, le profil de sensibilité de la souche bactérienne, la connaissance des principes élémentaires de la chimiothérapie antituberculeuse ainsi que des caractéristiques des antituberculeux disponibles pour le traitement [69].

Le schéma de traitement recommandé actuellement repose sur l'association de cinq médicaments sélectionnés parmi les médicaments potentiellement efficaces (Tab. III), dont un injectable et une quinolone, et devrait se poursuivre pendant 18 mois au moins. Le médicament injectable est interrompu après six mois (ou quatre mois après la négativation des cultures) [58].

Tableau III: Les médicaments disponibles pour le traitement de la tuberculose multirésistante

Groupe de médicaments	Médicaments individuels
Groupe 1 Antituberculeux de première ligne	Pyrazinamide (Z) Ethambutol (E) Rifabutine (Rb)
Groupe 2 Médicaments injectables	Kanamycine (km) Amikacine (Am) Capréomycine (Cm) Streptomycine (S)
Groupe 3 Fluoroquinolones	Lévofoxacine (Lfx) Moxifloxacine (Mfx) Ofloxacine (Oflx)
Groupe 4 Agents bactériostatiques de deuxième ligne	Acide para-aminosalicylique (PAS) Cyclosérine (Cs) Terizidone (Trd) Ethionamide (Eto) Prothionamide (Pto)
Groupe 5 Médicaments dont le rôle dans le traitement de la multirésistance n'est pas défini	Clofazimine (Cfz) Linézolide (Lzd) Amoxicilline/Acide clavulanique (Amx/Cld) Thioacétazone (Thz) Imipénème/cilastatine (Ipm/Cln) Isoniazide à haute dose ¹ Clarithromycine (Clr)
¹ Isoniazide à haute dose : 16-20mg/Kg/j. recommandé par certains experts dans le traitement des souches à faible résistance à l'isoniazide (résistantes à 0,2 µg/ml mais sensibles à 1µg/ml).	

VI.2. Place de la chirurgie

Elle garde une place dans la thérapeutique de la tuberculose pleuro-pulmonaire, et dans le traitement des tuberculoses multirésistantes. La chirurgie est en général une voie de dernier recours. L'objectif est de supprimer des cavités pleuro-parenchymateuses résiduelles responsables de la persistance d'expectoration positive ou de la résistance bactériologique au traitement. Ces cavités sont éliminées soit par une exérèse ou fermées par une collapsothérapie qui permet leur effondrement [70].

VI.2.1. Traitement chirurgical des mycobactéries atypiques et de BK multirésistants

En cas d'évolution clinique défavorable de tuberculoses à bacilles MR ainsi qu'en présence d'intolérance médicamenteuse sévère, on peut envisager une résection chirurgicale unilatérale des zones les plus atteintes [71].

L'effondrement de la cavité par collapsothérapie extra-musculo-périosté avec la mise en place de billes pour obtenir l'affaissement complet des cavités parenchymateuses, cette technique avec la mise en place de billes, est réactualisée avec récemment une nouveauté qui consiste à remplacer les bacilles par une prothèse d'extension sous-cutanée [70].

La prothèse extra-pleurale doit être enlevée 6 à 8 mois après contrôle par tomodensitométrie thoracique qui permet de s'assurer de la cicatrisation de la paroi extra-pleurale manifestée par l'apparition de calcification du périoste.

La chirurgie a pour but de réduire la charge bactérienne. Elle ne constitue pas une alternative en cas d'échec thérapeutique du à une non compliance (la compliance ne sera probablement pas meilleure après) ou à l'inefficacité du traitement antituberculeux. Après l'intervention il y a lieu de poursuivre la chimiothérapie pendant une durée égale à ce qui avait été prévu initialement, éventuellement avec un nombre réduit de médicaments sélectionnés en fonction de leur tolérance et de leur degré d'activité [71].

Par ailleurs, si l'acte opératoire est grève de morbidité et de mortalité, il peut être également source de contamination pour l'équipe médicale et paramédicale ce qui justifie des procédures d'hygiène complexes au sein du quartier opératoire et des salles d'hospitalisation [71].

VI.2.2. La pleurésie tuberculeuse [70] :

La pleurésie purulente tuberculeuse cloisonnée persistante après un traitement spécifique doit être traitée chirurgicalement pour éviter la formation de poches calcifiées.

L'indication chirurgicale est posée après 3 à 6 mois de traitement, le bénéfice fonctionnel doit être évalué en fonction de l'imputation respiratoire provoquée par l'existence de cette collection pleurale et de sa topographie.

Le traitement chirurgical est indiqué d'emblée en cas de présence d'une pleurésie multicloisonnée.

VI.2.3. Les adénites tuberculeuses

Le traitement chirurgical est indiqué dans le cas d'une augmentation de la taille des adénopathies malgré une bonne conduite thérapeutique, plus rarement en cas de persistance d'une nécrose ganglionnaire avec une menace de perforation dans l'axe trachéo-bronchique.

La chirurgie permet l'évacuation du caséum et la mise à plat des adénopathies pathologiques [70].

VI.3. Traitement des contacts

Les personnes en contact avec un malade atteint de tuberculose multirésistante peuvent être contaminées et développer à leur tour une tuberculose due à un germe multirésistant. Lorsque les contacts ont lieu dans le cadre familial et particulièrement lorsque les personnes en contact ont un risque élevé de développer une tuberculose (enfants en bas âge, personnes immunosupprimées), un traitement préventif doit être envisagé. Les recommandations publiées à ce jour sont très diverses et basées sur des avis d'expert, car il n'existe actuellement aucune évidence de l'efficacité du traitement préventif en pareil cas [58].

Une étude menée en Afrique du Sud parmi les enfants de parents atteints de tuberculose multirésistante a cependant démontré qu'un traitement préventif adapté à la sensibilité du germe du cas source diminue le risque ultérieur de développer une tuberculose [58].

VII. PREVENTION ET CONTROLE

La prévention de ces épidémies est capitale, et repose sur l'isolement des patients, leur traitement adapté et prolongé, ainsi que sur l'amélioration du dépistage de la multirésistance, notamment par des techniques d'amplification génique [54].

VII.1. La résistance secondaire [72] :

Est la conséquence directe d'une mauvaise prise en charge et d'erreurs thérapeutiques. Afin de la prévenir, plusieurs recommandations ont été élaborées :

- Avant toute initiation de traitement, il faut faire étudier les souches suspectes par un laboratoire spécialisé.
- De même, lors d'une rechute, d'un échec thérapeutique ou d'une interruption de traitement, il est nécessaire de réaliser un antibiogramme.
- Si la sensibilité de la souche n'est pas connue au moment de l'initiation du traitement, toute monothérapie.

Est proscrite, chaque introduction de molécules dans le régime thérapeutique devant être associée à plusieurs molécules actives. La polychimiothérapie permet d'éviter toute sélection de mutants résistants.

- Des structures de soins spécialisées ont été créées dans le but d'assurer un traitement supervisé, une surveillance adéquate et un approvisionnement continu en médicaments.

VII.2. La résistance primaire

Pour la prévenir il faut interrompre la transmission du bacille et en particulier des bacilles résistants. Le risque de transmission est de loin le plus élevé en cas de tuberculose pulmonaire à examen microscopique positif. C'est pourquoi ces patients doivent impérativement être diagnostiqués le plus tôt possible et être placés en isolement respiratoire. Les malades présentant une MDR ou une XDR doivent être maintenus en isolement jusqu'à l'apyrexie, l'amélioration clinique et la négativation des crachats à l'examen direct [54, 72].

VII.3. Les cas contacts

Les cas contacts doivent également suivre un traitement préventif, notamment ceux présentant des risques de développer une tuberculose multirésistante (TB-MR): les enfants en bas âge et les personnes immunodéprimées [58].

VII.4. Le contrôle de la tuberculose pharmacorésistante

Le contrôle de la tuberculose multirésistante peut s'effectuer à deux niveaux : le contrôle individuel par le traitement approprié des malades atteints, et le contrôle général par la prévention des erreurs qui aboutissent à la création de souches multirésistantes [58].



***CHAPITRE III : LE CENTRE
DE VIROLOGIE, DES MALADIES
INFECTIEUSES ET TROPICALES
CVMIT***



I. PRÉSENTATION DU CVMIT

Le centre a été inauguré au niveau de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, le 07 Mars 2016 par sa Majesté le Roi, Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées Royales. Ce projet a permis au Maroc de franchir un grand pas vers l'avant et se positionner désormais comme un pôle d'excellence pour la gestion des agents hautement pathogènes. Ce centre est destiné à répondre aux dernières recommandations internationales en matière de confinement et d'environnement contrôlé, et aux besoins liés à la prise en charge des pathogènes émergents et ré émergents hautement contagieux, surtout d'origine virale [73] .



Figure 9: Le Centre de Virologie, des Maladies Infectieuses et Tropicales (CVMIT).

Cette création permettra à notre pays de faire face aux différentes exigences, en particulier dans le domaine des maladies infectieuses, de promouvoir la recherche scientifique en infectiologie et les activités des centres hospitalo-universitaires, et le développement des techniques innovantes en matière de diagnostic des virus émergents [73].

II. OBJECTIFS DU CVMIT

Ce centre a pour objectif de :

- diagnostiquer et traiter les maladies infectieuses virales, bactériennes, parasitaires et mycosiques.
- prendre en charge des maladies hautement contagieuses nécessitant un confinement, notamment des pathologies tropicales et du voyage.
- protection et préservation de l'environnement et de la santé publique.
- conforter le réseau international de surveillance des pathologies émergentes et ré-émergentes.
- formation continue et la recherche en infectiologie, le développement de techniques innovantes pour le diagnostic des virus émergents.
- prendre en charge diagnostique et thérapeutique de l'infection VIH/SIDA, des infections sexuellement transmissibles et des hépatites virales, l'administration et la surveillance de protocoles thérapeutiques programmés ou prescrits dans le cadre d'une urgence, outre les consultations de médecine de voyage.
- assurer des activités de santé publique et de veille sanitaire au sein du Service de Santé des Forces Armées Royales.

III. ORGANISATION FONCTIONNELLE DE LA STRUCTURE CVMIT [73] :

Le centre se subdivise en 4 grands départements :

III.1. Le laboratoire de virologie

Le laboratoire s'étendant sur 1200m², est réparti en laboratoire de base (sécurité biologique niveau 2), et laboratoire de confinement (sécurité biologique niveau 3). Ce laboratoire serait en mesure d'assurer la manipulation de pathogènes dangereux pour l'homme et l'environnement, de garantir la biosécurité, d'assurer le développement de techniques diagnostiques nouveaux pour affronter les virus émergents ou les nouveaux variants, de renforcer le système de veille épidémiologique technologique et scientifique.

III.2. Service des maladies infectieuses et tropicales (MIT)

Le service regroupe plusieurs structures correspondant aux différents domaines d'activité et d'expertise :

III.2.1. Unité de confinement niveau 3

Répartie en 2 ailes :

- **Aile A (comporte 6 chambres individuelles)** : C'est une zone respectant toutes les normes de biosécurité de niveau 3, deux types d'isolement sont possibles dans cette zone qui comporte des chambres à pression positive, en cas de risque d'acquisition de maladies respiratoires (tuberculose, aspergillose...) chez les immunodéprimés, et les chambres à pression négative en cas de maladies hautement contagieuses (Fig. 10).
- **Aile B (composé de deux chambres individuelles)**: concerne essentiellement des patients atteints de pathologies nécessitant un niveau de confinement (3+) un peu plus évolué que celui de l'aile A, il repose sur une meilleure prise en charge des infections émergentes et ré-émergentes (Tuberculose multirésistante, Ebola, SRAS, grippe pandémique...), il concourt également à l'entraînement des équipes de soins aux spécificités du confinement (Fig.11).

III.2.2. Unité de confinement niveau 2

Avec une capacité de 12 lits, cette structure répond à un besoin d'isolement des maladies à transmission vectorielle (leishmaniose, paludisme, dengue...), et des patients présentant une infection communautaire, une infection digestive ou une infection associée aux soins (Fig.12).

III.2.3. Un hôpital de jour

L'hôpital de jour de 10 lits a pour mission d'accueillir des patients nécessitant des soins pendant la journée, d'assurer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections sexuellement transmissibles, l'infection VIH, et les hépatites virales, d'examiner les patients dans le cadre des consultations de médecine de voyage (Fig.13).

III.3. Service de stérilisation et d'hygiène

Est chargé de l'application des dispositions relatives à l'hygiène hospitalière au CVMIT : salubrité, hygiène des locaux et du personnel (Fig.14).

Aussi, il participe activement à la lutte contre les maladies émergentes et réémergentes : protection individuelle du personnel, protection de l'environnement, opérations de désinfection des locaux des ambulances, et de stérilisation. Il assure aussi, la désinfection, stérilisation des dispositifs médicaux et du linge, il assure aussi la mise en place des différents circuits :

- du personnel
- des malades
- du linge
- des dispositifs médicaux
- des malades hautement contagieux

III.4. Service biomédical et technique

Organisé en cellule technique, destinée à la gestion des installations, et une cellule biomédicale qui s'occupe de la gestion des équipements médicaux.



Figure 10: Unité de confinement niveau 3.



Figure 11 : Chambre individuelle de confinement niveau 3.



Figure 12: Unité de confinement niveau 2.



Figure 13: Hôpital de jour.



Figure 14: Service de stérilisation et d'hygiène.

IV. LA PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION NOSOCOMIALE DE LA TUBERCULOSE AU NIVEAU DU CVMIT

IV.1. Introduction

Le CVMIT fonctionne suivant les dernières recommandations internationales en matière de confinement et de gestion des risques infectieux, et adopte des mesures de soins particulières de gestion de l'environnement des patients, et des mesures de protection individuelles.

IV.2. Les sujets à isoler au niveau du CVMIT

Les mesures d'isolement peuvent concerner le sujet tuberculeux receveur potentiel et/ou le contamineur potentiel, le risque de contamination est notamment élevé dans le cas où une personne hautement contaminatrice est en contact étroit avec une personne très réceptive. L'isolement dans ce cas doit être absolu (Tab. IV) [74].

Le risque de la transmission est lié au statut bacillifère ou non du contamineur et au profil immunologique de la personne contact et de la durée et de l'étroitesse du contact [74].

⇒ A l'arrivée du patient classé comme hautement contagieux (par exemple un cas suspect de tuberculose MR), le médecin infectiologue de garde du CVMIT veille à la prise en charge du patient, et au choix de la tenue de protection individuelle adaptée au type du risque. En outre, la zone de transition du cas vers l'unité d'isolement est confinée, en faisant évacuer les personnes présentes dans l'unité de confinement et les abords, et en positionnant des personnels aux points les plus critiques pour éviter toute intrusion de patients ou de visiteurs sur le trajet du cas suspect [73].

Tableau IV: Le contaminateur potentiel et les sujets à risque d'être contaminés :

Les contamineurs potentiels	Le receveur potentiel ou les sujets contacts
▪ Les sujets diagnostiqués porteurs de bacille dans les sécrétions bronchiques à l'examen direct ▪ Les sujets bacillifères porteurs de tuberculose à bacilles multirésistants, même traités (ils restent potentiellement contamineurs plus longtemps)	▪ Les sujets séropositifs pour le VIH ▪ Les sujets atteints de déficit immunitaire cellulaire grave ▪ Les greffés d'organes soumis à un traitement immunodépresseur majeur ▪ Les malades atteints de lymphomes ▪ Les nourrissons et jeunes enfants ▪ Les sujets sous corticothérapie au long cours à doses élevées ↳ Le risque pour les autres malades contacts est faible et il n'a pas été établi qu'il différerait de celui de la population générale

IV.3. Mesures organisationnelles [74-77]:

Le diagnostic précoce, l'instauration rapide d'un traitement antituberculeux adéquat et la prise de précautions aériennes pour le patient restent essentielles.

IV.3.1. Identification précoce de tout cas suspect de tuberculose contagieuse

La contagiosité des individus non connus tuberculeux est très variable et n'est pas toujours prévisible sur une base clinique. Il va de soi que s'il n'est pas possible de détecter les malades contagieux avec certitude, il faut détecter tout sujet suspect de l'être dès sa prise en charge au sein du Centre. Cette approche permet de prendre les mesures nécessaires pour limiter au maximum le risque de contamination tuberculeuse.

IV.3.2. Confirmation du diagnostic de tuberculose contagieuse

Le diagnostic de tuberculose contagieuse ainsi que le degré de contagiosité, doit être rapidement confirmé ou infirmé pour limiter au maximum la durée des précautions aériennes, et ainsi optimiser l'utilisation des ressources tout en veillant au bien-être du malade. L'infirmerie du diagnostic permet d'interrompre les précautions aériennes.

IV.3.3. L'instauration du traitement

Dès l'instauration du traitement, le risque de la transmission de l'infection tuberculeuse baisse rapidement. Le traitement précoce, en particulier des malades bacillifères BAAR+, est un élément essentiel de la prévention de la transmission. Les trois facteurs importants de cette diminution du risque sont la diminution de la toux, la baisse du nombre de bacilles émis par crachat et de leur viabilité, la réduction de la viabilité et de l'infectivité des bacilles.

IV.3.4. Instauration des précautions aériennes

Les précautions aériennes doivent être envisagées dès que la possibilité de tuberculose contagieuse est évoquée, les précautions regroupent aussi bien l'isolement aérien du malade que le respect de l'hygiène de la toux et le port du masque par celui-ci, ainsi que le port des Equipements de protection individuelle par le personnel soignant.

IV.3.4.1. Isolement aérien

Tout sujet contagieux ou suspect de l'être doit être mis en isolement aérien. Le principe de l'isolement d'un patient infecté ou contagieux demeure un point important de la prévention de la transmission des agents infectieux. L'isolement ne doit ainsi plus être entendu comme une mesure d'exclusion ou de rejet, mais comme un ensemble de mesures déterminants la qualité et la sécurité des soins lors de la prise en charge des patients, visant à protéger tous les patients, les personnels, la communauté dans son ensemble, sans rupture de proximité ou de relation thérapeutique. Il existe 2 types d'isolement, l'isolement (air) septique qui vise à empêcher la diffusion d'un germe à partir d'un patient infecté ou colonisé (tuberculose sensible et/ou MR) et l'isolement protecteur destiné à protéger un patient à risque vis-à-vis de l'infection (sujets immunodéprimés) (Fig. 18).

En s'intéressant particulièrement aux patients tuberculeux, le principe d'isolement dans ce cas, qui associe des mesures géographiques et techniques, a pour objectif de prévenir la circulation des germes par la réalisation de barrières empêchant toutes formes de contact possible entre les patients et les sources de colonisation. Dans ce cadre, la meilleure option est d'appliquer les recommandations de précautions émises par divers groupes d'experts (OMS, AFSSET...) (*Annexe 1*).

Lors de l'isolement aérien, les visites doivent être limitées voire interdites. Le port du masque est obligatoire pour tout visiteur et tout travailleur qui entre dans la chambre.

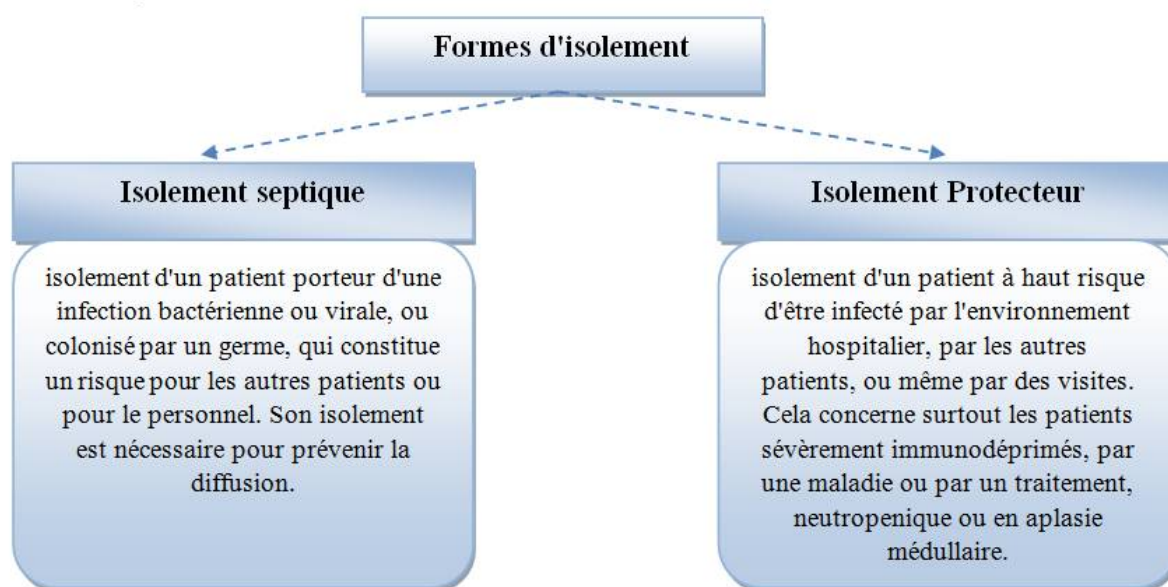


Figure 15: Les différentes formes d'isolement.

IV.3.4.2. Port d'un masque par le patient

Les particules contenant les bacilles tuberculeux ont un diamètre allant de 1 à 5 micron. Les masques qui n'arrêtent pas les particules de 1μ n'auront qu'une efficacité partielle. En outre, les problèmes liés au mauvais port du masque, sont actuellement plus souvent responsables de risque de contamination que les performances insuffisantes des masques.

Tout sujet atteint de tuberculose contagieuse (confirmée ou suspectée) doit porter un masque chirurgical lorsqu'il quitte la chambre d'isolement aérien. Aussi lorsqu'il s'agit d'un patient atteint de tuberculose multirésistante, le port du masque est recommandé pendant les soins de longue durée effectués dans la chambre ainsi que lors des visites de la famille.

IV.3.4.3. Hygiène de la toux

L'hygiène de la toux est une mesure efficace, peu coûteuse, et simple pour limiter la transmission de la tuberculose. Les sujets suspects ou atteints de tuberculose contagieuse, doivent être encouragés à couvrir leur nez et leur bouche avec un mouchoir en papier lors des éternuements et/ou de la toux. Ces mouchoirs vont jouer un rôle de barrière afin d'éviter la formation d'aérosols. Après un seul usage, le mouchoir sera placé dans un sac en plastique qui sera jeté quotidiennement. Les récipients à usage unique doivent aussi être jetés quotidiennement.

IV.3.5. Interruption des précautions aériennes

Chez les sujets hautement contagieux (examen microscopique des expectorations positif), la levée de l'isolement peut être envisagée après une amélioration de l'état général, diminution de la toux, une disparition de la fièvre et des bacilles de Koch dans deux examens microscopiques consécutifs après deux semaines de traitement au moins.

Si les patients sont infectés par une tuberculose multi- ou ultra résistante, il faut être très prudent lorsque la décision d'arrêter l'isolement est envisagée, car les conséquences pour l'environnement peuvent être très graves. La tuberculose à bacilles multi- ou ultra résistants est en effet beaucoup plus difficile à traiter vu les nombreux effets secondaires des antituberculeux et leur coût majoré; la mortalité est aussi bien plus importante. C'est pour cette raison que l'isolement aérien doit être maintenu jusqu'à l'obtention de cultures négatives pour *M. tuberculosis* sur trois échantillons respiratoires obtenus à des jours distincts et de façon consécutive. Les résultats de la culture permettent de préciser avec plus de certitude qu'un sujet n'est plus contagieux puisque le fait d'avoir des examens directs négatifs pour les mycobactéries n'exclut pas une culture positive même si le malade est traité adéquatement (Fig. 16).

En résumé, la durée des précautions aériennes dépend de la contagiosité du patient et de la réponse au traitement antituberculeux évaluée par la négativation de l'examen direct de l'expectoration à 3 reprises (bacilles de Koch non multirésistants) ou de 3 cultures (bacilles de Koch multirésistants).

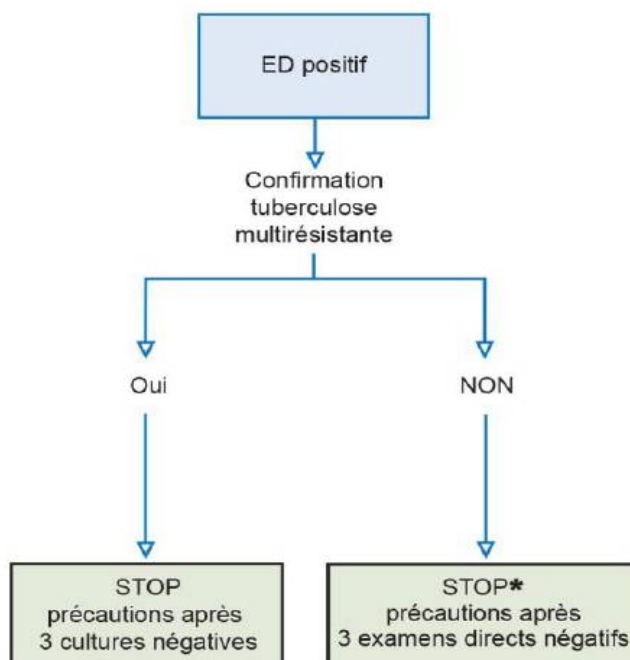


Figure 16: Durée des précautions aériennes en cas d'examen direct positif.

*A condition que le traitement antituberculeux ait été adéquat et que l'évolution radio-clinique était favorable.

IV.4. Mesures de protection des personnels et des visiteurs [77].

Afin que le risque de contamination des personnels soit limité au maximum, une série de mesures doivent être prises en considération. Elles comprennent essentiellement le port d'un masque et le respect strict de l'hygiène des mains. Les visiteurs sont soumis aux mêmes règles.

Il existe trois classes de masques respiratoires : FFP1, FFP2, FFP3 (FFP = *filtering facepiece particle*) comme le montre le tableau V.

Un masque de classe FFP2 au minimum est recommandé chez le personnel lors de la prise en charge de patients tuberculeux. Le port d'un masque FFP2 est également recommandé au visiteur qui entre dans la chambre d'isolement. Le masque FFP3 sera privilégié si le sujet est atteint de tuberculose à germes multirésistants. Le masque est requis (il doit être porté par le personnel) même lorsque le malade n'est pas dans sa chambre.

La protection respiratoire du travailleur peut être améliorée par la formation au port du masque, et dans certains cas à haut risque par le port d'un masque en ventilation assistée (masque PAPR).

Tableau V: Classes d'efficacité des masques respiratoires

	% pénétration de la pièce filtrante (1)	% pénétration totale
FFP1	< 20	< 22
FFP2	< 6	< 8
FFP3	< 0,6	< 2

(1) % de particules qui traversent directement la pièce faciale. Essais effectués avec des particules ayant un diamètre médian de 0.6 μ (0.02 à 1 μ)

IV.5. Mesures environnementales [74, 75].

Parmi les mesures visant à diminuer la concentration bacillaire, la ventilation est la mesure la plus fréquemment utilisée.

IV.5.1. La ventilation

La ventilation de la chambre du malade est considérée comme un moyen performant de ramener le nombre de germes infectieux présents dans l'air sous un seuil qui rendra le risque acceptable et de limiter la propagation des germes infectieux vers les pièces adjacentes.

Pour bien comprendre de quelle façon une chambre est ventilée, il est indispensable en premier lieu de connaître quelle est la différence entre le taux de brassage (TBA) et le taux de renouvellement d'air (TRA). La différence réside dans le procédé du renouvellement. Avec le taux de renouvellement, l'air soufflé dans la pièce est neuf (non pollué et avec un pourcentage

d'oxygène intact), ce qui n'est pas le cas pour le taux de brassage où l'air soufflé dans la pièce n'est pas neuf et peut provenir d'une reprise d'air suivie d'une filtration (l'air contaminé qui est remis en circulation doit être filtré).

Au niveau du CVMIT, le nombre de brassage et de renouvellement d'air/h dans des chambres d'isolement sont en rapport avec le niveau de confinement recherché (Tab. VI). Plus le nombre de renouvellement d'air/heure est élevé, plus vite les *droplet nuclei* (particules de moins de 5µ) infectants seront éliminés de l'air ambiant.

Tableau VI: Brassage de l'air et renouvellement de l'air au sein du CVMIT.

	Niveau de confinement 2		Niveau de confinement 3	
	12 Chambres	Zone de circulation du personnel et des autres patients	Aile A (2 chambres)	Aile B (6 chambres)
Taux de renouvellement d'air et le taux de brassage (m ³ /h)	10-15	40	20	20

IV.5.2. Les chambres en pression négatives

Les portes des chambres d'isolement, où sont placés les patients contagieux, doivent rester fermées même en l'absence du patient. Ceci évitera la dissémination des germes infectieux. Les chambres d'isolement doivent être également en pression négative par rapport au reste de l'installation et l'air sortant de la chambre individuelle ne doit pas recirculer vers les autres pièces. Le but d'utilisation de la chambre à pression négative est d'assurer un courant d'air directionnel des pièces à risque faible (couloirs et les chambres voisines) vers les pièces à haut risque infectieux (la chambre du patient). Ce flux directionnel est difficile à maintenir lorsque la porte est ouverte. Pour cela un sas constitue un moyen indispensable afin de contrer la perte de pressurisation.

Au niveau du CVMIT, le niveau de dépression dont une chambre d'isolement aérien dispose est en relation avec le niveau de biosécurité ou le niveau de protection recherché, en général, on maintient une cascade de dépression de l'extérieur (lieux de passage) vers la

chambre d'isolement du patient dans le but de maintenir l'air dans les conditions requises en empêchant l'air contaminé de s'échapper de la zone la moins pure (chambres individuelles) à la zone la plus pure lors de l'ouverture des portes (Tab. VII).

Tableau VII: Cascade de dépression au niveau des unités du CVMIT.

		Niveau de confinement 2	Niveau de confinement 3	
La pression En Pascal (Pa)			Aile A	Aile B
	Chambres	-30	-70	-30
	Sanitaire	-30	-70	-30
	SAS	-15	-45	-15
	Couloire	0	+15	0

IV.6. Mesures de nettoyage et de désinfection de la chambre du patient

Le nettoyage/désinfection de l'environnement du patient constitue un maillon indispensable dans la chaîne de la prévention des infections à mycobactérie tuberculeuse. (Voir la procédure de routine pour le nettoyage quotidien de la chambre et des surfaces au sein du CMVIT (*Annexe 2*)).



CHAPITRE IV: ETUDE DE CAS



I. MATÉRIELS ET MÉTHODES

I.1. Type et cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive. 51 cas de tuberculose pulmonaire (41 cas pharmacosensibles et 10 cas multirésistants) parmi 73 cas de tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire, ont été colligés dans le centre de virologie, des maladies infectieuses et tropicales (CVMIT) de l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V de Rabat (HMIMV), sur une période de quatre ans (2016-2019).

I.2. Objectif de l'étude

L'objectif de ce travail a été d'étudier par suivi bactériologique le moment de la négativation des examens directs bactériologiques lors d'une tuberculose pulmonaire à microscopie positive, sensible ou résistante.

I.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

I.3.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans notre étude ont été hospitalisés au CVMIT pour la prise en charge de :

- Tuberculose pulmonaire pharmacosensible et multirésistante.
- Tuberculose pulmonaire sur un terrain de VIH et/ou VHB.

Le diagnostic de confirmation s'appuie sur une étude bactériologique positive du produit d'expectoration (crachat, tubage gastrique) en cas de suspicion d'une tuberculose pulmonaire, avec mise en évidence de la résistance par une étude moléculaire des mutations codantes.

I.3.2. Critères d'exclusion

- Les malades ayant une tuberculose pulmonaire non confirmée (sans preuve bactériologique).

I.4. Recueil de données

Les renseignements recueillis, à partir des dossiers médicaux et les registres d'hospitalisation, ont été notés sur une fiche d'exploitation (*Annexe 3*) en prenant en considération les éléments suivants :

- Nom et prénom
- L'âge des patients
- Le sexe des patients
- Motif d'hospitalisation et circonstances de découverte
- Radiographie (localisation des lésions)
- Origine du patient
- Localisation de la maladie
- Antécédents
- Microscopie positive
- Culture sur Lowenstein-Jensen
- Identification des souches résistantes
- La symptomatologie clinique
- Les données paracliniques
- Evolution de la maladie sous traitement

I.5. Considérations éthiques

Les données ont été recensées en respectant l'anonymat des patients, ainsi que la confidentialité de leurs informations.

I.6. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en valeur absolue et en pourcentage pour les variables qualitatives. En moyenne, écart-type et extrêmes pour les variables quantitatives. La saisie des données brutes est faite sur Excel en prenant en considération toutes les variables à exploiter.

II. RESULTATS

II.1. La population atteinte de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire

II.1.1. Répartition des cas de tuberculose en fonction des années

Durant la période comprise entre le 01 janvier 2016 et le 31 décembre 2019, 73 cas de tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire ont été enregistrés.

Le maximum des cas a été enregistré en 2017 (n=21) et le minimum en 2016 (n=16).

En 2018, une forte prédominance de la tuberculose pulmonaire a été observée, pour les années 2016 et 2017 c'est la forme extrapulmonaire qui prédomine.

Tableau VIII: Répartition des cas de tuberculose en fonction des années.

Localisation de la tuberculose	Année			
	2016	2017	2018	2019
Tuberculose pulmonaire	7	8	8	9
Tuberculose Extrapulmonaire	9	13	4	9
Total	16	21	18	18
	73			

II.1.2. Répartition selon le type de la tuberculose

Durant la période étudiée, la série comporte 73 patients tuberculeux ayant répondu aux critères d'inclusion (Fig. 17), répartis comme suit :

- 35 cas de tuberculose extrapulmonaire (dans ce cas la TEP s'accompagne ou non de la TBP).
- 38 cas de tuberculose pulmonaire.

II.1.3. Répartition de différentes localisations

Les proportions des différentes formes de tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

Tableau IX: Répartition de différentes localisations tuberculeuses chez les patients tuberculeux.

Type/Localisation	Nombre		Contagiosité	Total
Tuberculose pulmonaire isolée		38 (52%)	Tuberculose pulmonaire contagieuse (n= 51)	73 cas
Tuberculose pulmonaire + tuberculose extrapulmonaire		13 (18%)		
Tuberculose Extrapulmonaire isolée	Méningo-encéphalite	10 (14%)	Tuberculose non contagieuse (n= 22)	
	Ganglionnaire	7 (10%)		
	Pleurale	2 (3%)		
	Péritonéale	1 (1%)		
	Intestinale	1 (1%)		
	Myélite	1 (1%)		

II.2. Caractéristiques générales de la population atteinte de la tuberculose contagieuse (n=51).

Dans notre série, 51 cas de tuberculose contagieuse ont été enregistrés, dont 80 % (n = 41) sont des cas souffrant de la tuberculose pulmonaire pharmacosensible (TBP) et 20 % (n = 10) sont des patients atteints de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TBP-MR).

II.2.1. La Tuberculose pulmonaire pharmacosensible

II.2.1.1. Répartition selon l'âge

Dans notre série, 41 patients ont été traités pour la tuberculose pulmonaire (TBP), la moyenne d'âge est de 41 avec des extrêmes allant de 14 ans à 79 ans, la majorité appartient à la tranche d'âge jeune [31-45] (Fig. 18).

II.2.1.2. Répartition selon le Sexe

Dans notre série, la majorité des participants étaient des hommes 71 %, avec un sex-ratio de 2,4 (Fig. 19).

II.2.1.3. La durée de séjour

Dans notre série, 56 % des patients atteints de tuberculose pulmonaire sensible au traitement antibacillaire ont eu une durée de séjour comprise entre 1 et 30 jours, environ 39 % des patients ont séjourné entre 31 et 60 jours au service, et 26 % des patient ont séjourné une durée longue (plus de 60 jours) dans le service (Fig. 20).

II.2.1.4. Les conditions et les antécédents prédisposants à la tuberculose pulmonaire pharmacosensible.

Dans notre série, 25 patients (61 %) avaient des antécédents prédisposants à la tuberculose pulmonaire, dont 19 (46 %) patients sont fumeurs, et 13 (32 %) patients présentent une sérologie VIH positive (Fig. 21).

II.2.1.5. Les antécédents de traitement antérieur

Les nouveaux cas étaient 26 patients (61 %) et les malades antérieurement traités représentent 7 % (Fig. 22).

II.2.1.6. Evolution de la recherche de BAAR à l'examen direct

↳ A l'admission (J0):

29 cas (71 %) étaient positifs et 11 cas (27 %) étaient négatifs, 1 cas n'a pas fait son examen direct d'expectoration (Fig. 23).

↳ Au 15^{ème} jour :

16 malades (39 %) restent positifs, 23 cas (56 %) sont négatifs, et 1 cas de décès (Fig. 24).

↳ Au 30^{ème} jour :

4 malades avaient une recherche de BK positive et représentent environ 10 %, une recherche de BK négative pour 35 malades (85 %) (Fig. 25).

↳ Au 45^{ème} jour :

39 malades ont une recherche de BK négative soit 95 % (Fig. 26).

II.2.1.7. Evolution sous traitement antibacillaire de première intention des patients pharmacosensibles:

L'évolution sous traitement était marquée par une bonne évolution chez 25 cas (61 %), incluant les deux patients qui ont été déclarés guéris, 2 cas d'intolérance thérapeutique, et 1 patient décédé (Fig. 27).

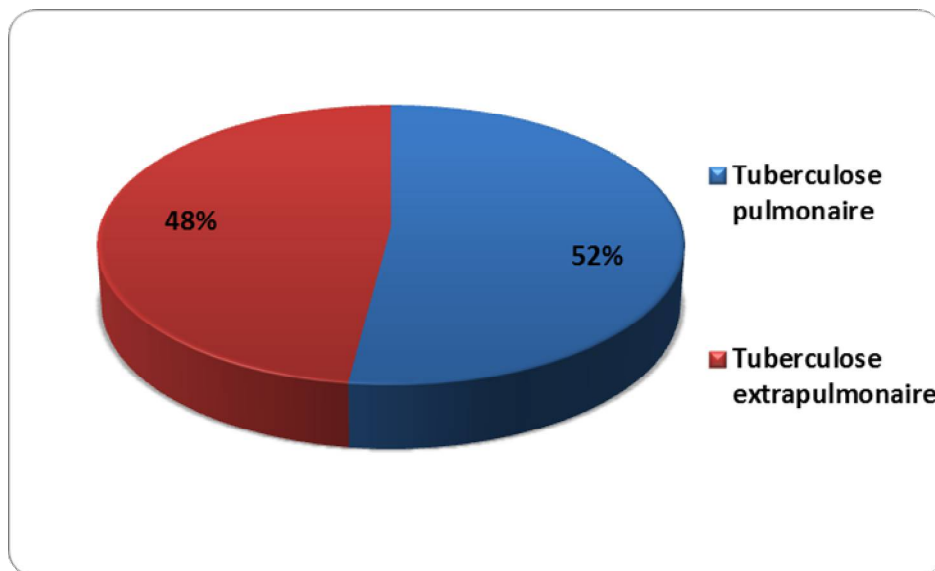


Figure 17: Répartition selon le type de la tuberculose (n=73).

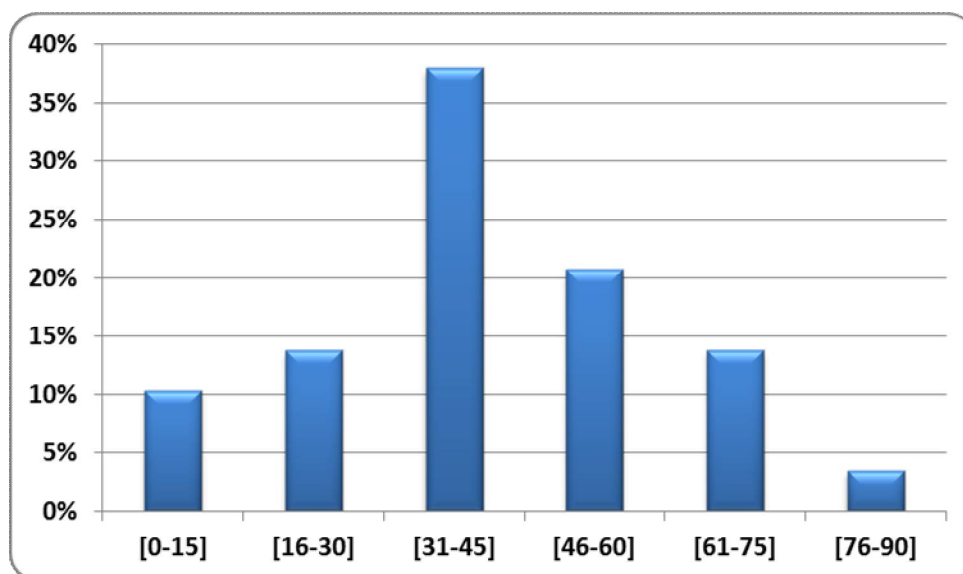


Figure 18: Répartition par tranche d'âge des malades ayant une tuberculose pharmacosensible (n=41).

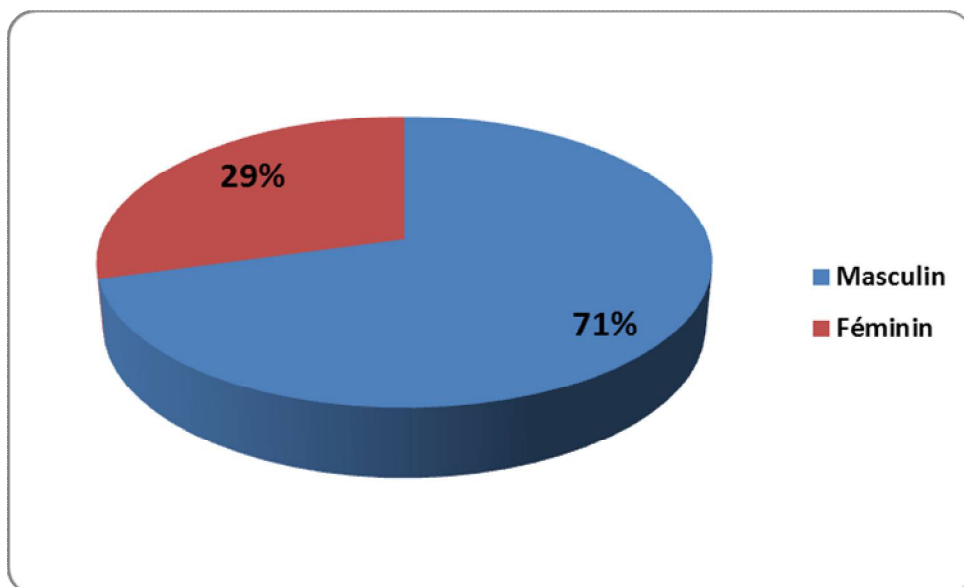


Figure 19: Répartition selon le sexe entre les patients ayant une tuberculose pharmacosensible (n=41).

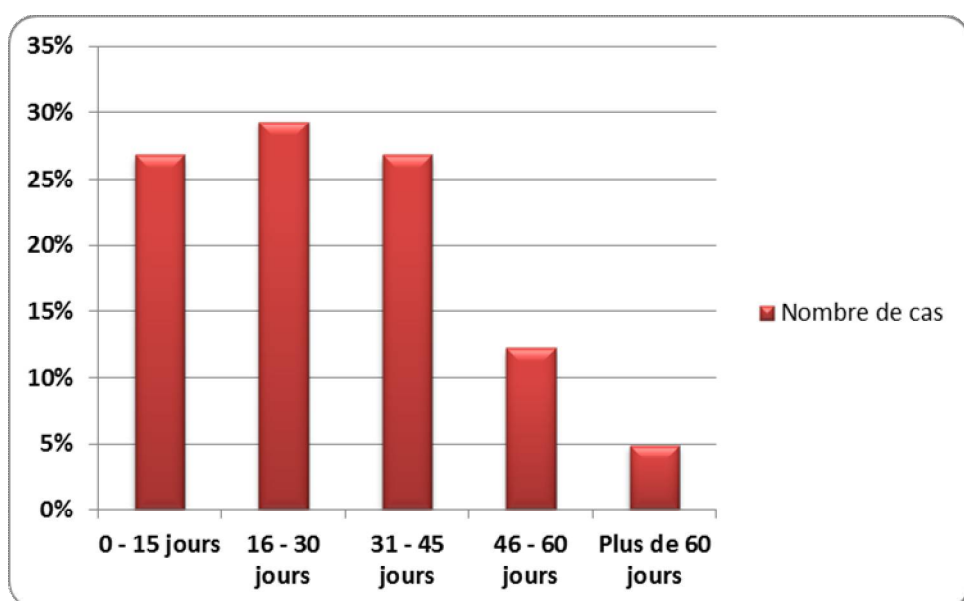


Figure 20: Répartition des cas sensibles au traitement antibacillaire selon la durée de séjours au CVMIT (n= 41).

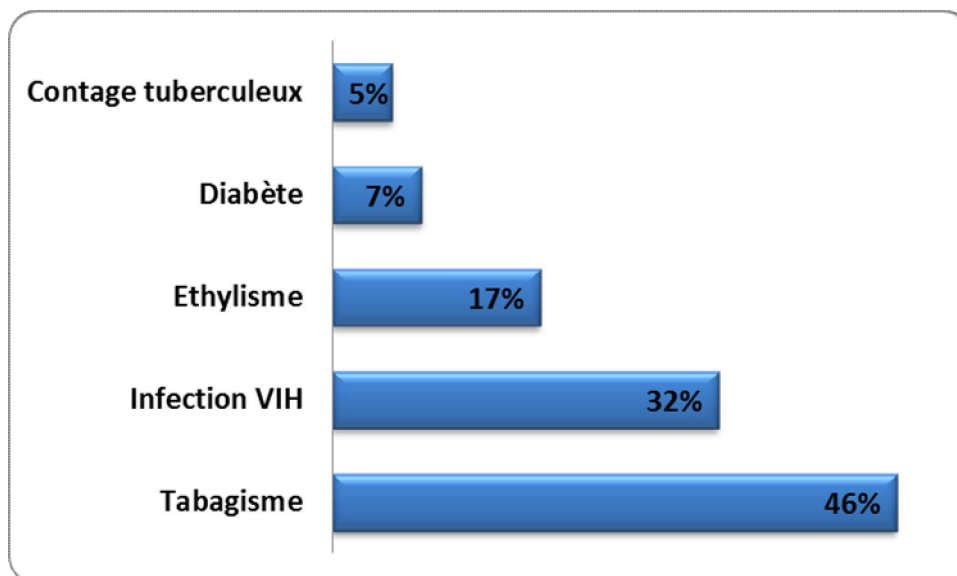


Figure 21 : Antécédents des cas de tuberculose pulmonaire pharmacosensible.

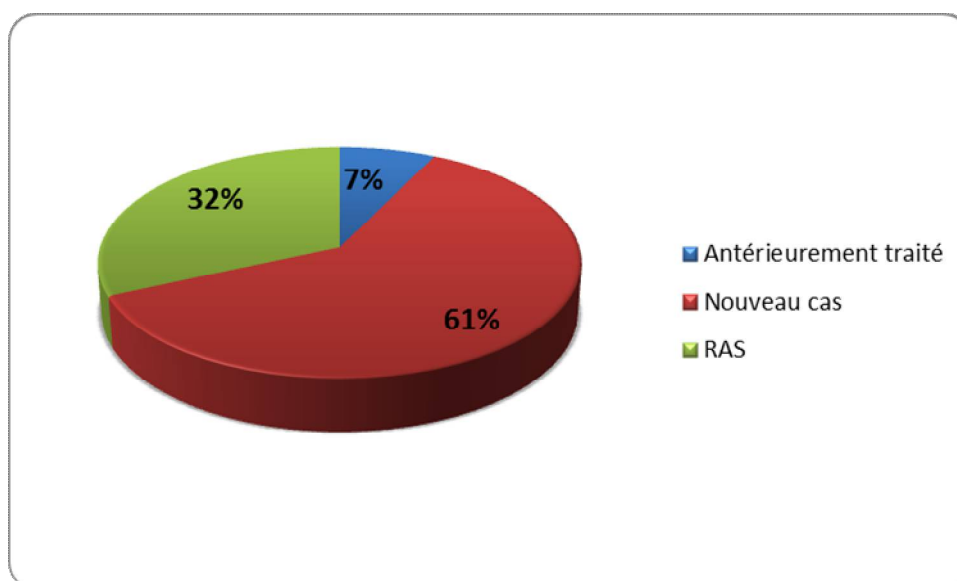


Figure 22: Répartition des cas pharmacosensibles selon l'antécédent de traitement antérieur.

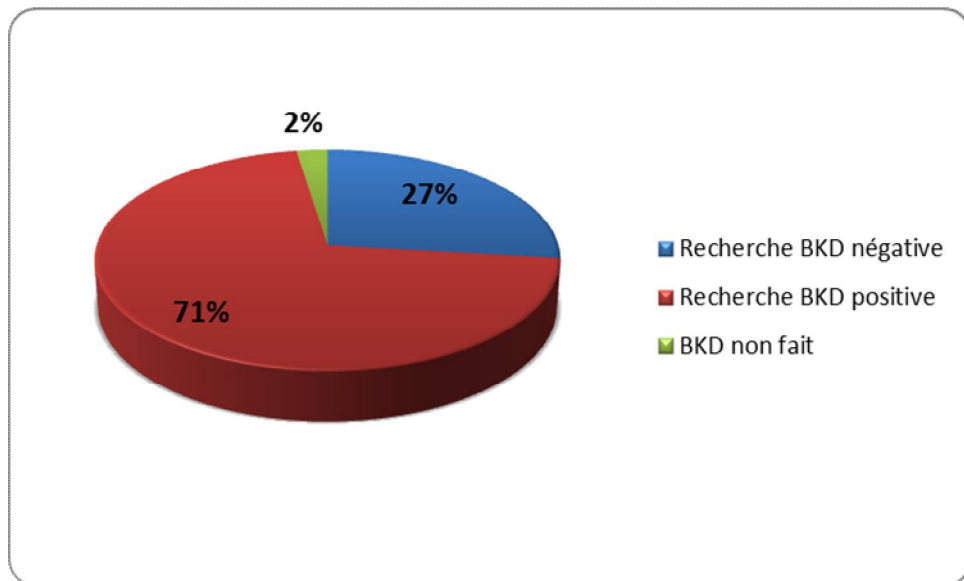


Figure 23: Résultats de la recherche de BK à l'examen direct à l'admission au CVMIT.

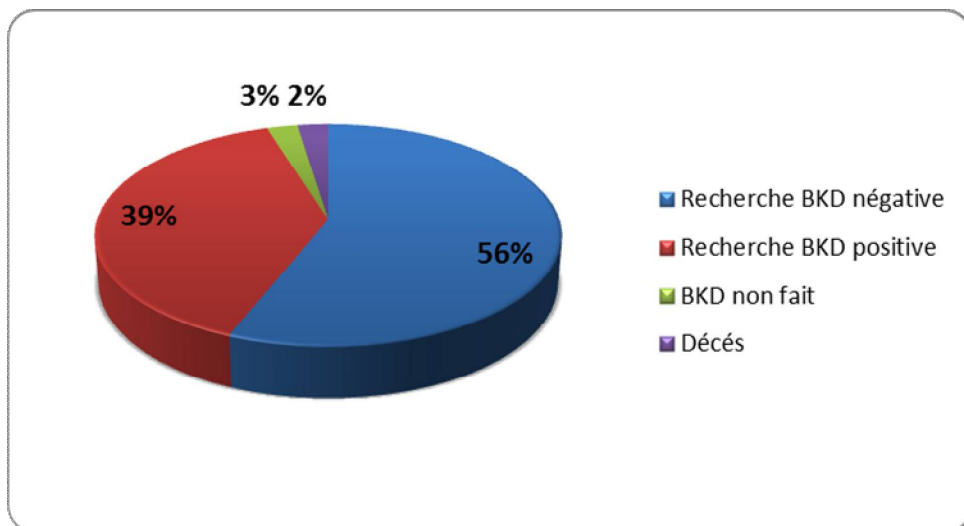


Figure 24: Résultats de la recherche de BK au 15^{ème} jour.

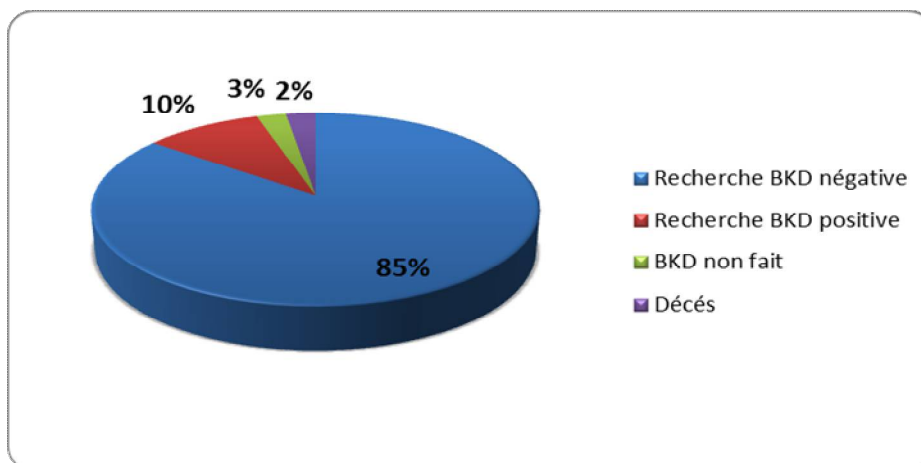


Figure 25: Résultats de la recherche de BK au 30^{ème} jour.

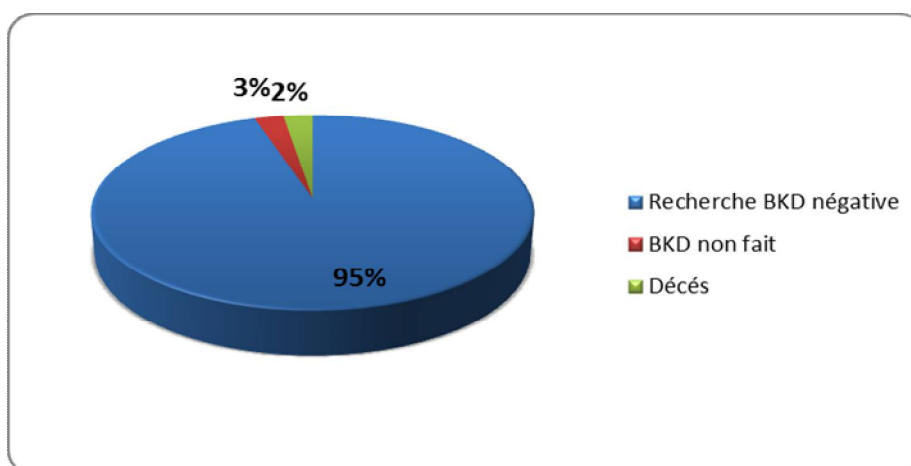


Figure 26: Résultats de la recherche de BK au 45^{ème} jour.

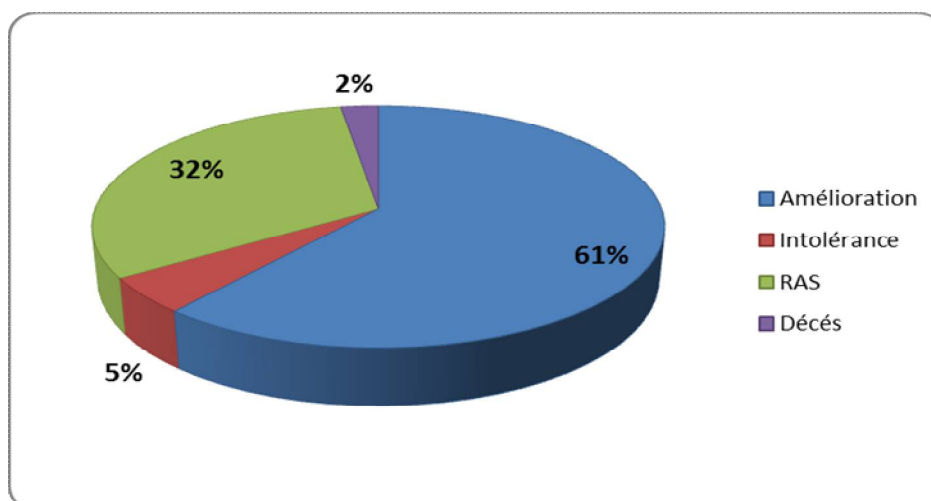


Figure 27: Evolution des patients pharmacosensibles sous traitement.

II.2.2. La tuberculose pulmonaire multirésistante (TPB-MR)

II.2.2.1. Répartition des cas de tuberculose pulmonaire MR par année.

Durant la période d'étude, 10 cas de tuberculose pulmonaire multirésistante (TPB-MR) ont été enregistrés, parmi lesquels (Fig. 28) :

- 5 cas en 2016.
- 1 cas en 2017.
- 3 cas en 2018.
- 1 cas en 2019.

II.2.2.2. Répartition selon le sexe

Dans notre série, le sexe féminin n'est pas touché par la tuberculose résistante.

II.2.2.3. Répartition selon l'âge

L'âge moyen des cas de TPB-MR est de 33.4 ans avec des extrêmes allant de 23 à 53. Une prédominance de la tranche d'âge jeune [31-45] a été observée (Fig. 29).

II.2.2.4. La durée de séjour au CVMIT des cas résistants au traitement de première intention

Dans notre série, environ 50 % des patients atteints de tuberculose pulmonaire MR ont eu une durée de séjour inférieure ou égale à 60 jours, et les 20 % des cas ont séjourné plus de 60 jours sans dépasser 3 mois. 30% des cas de TBP-MR restants ont eu une durée de séjour supérieure à 90 jours (Fig. 30).

II.2.2.5. Facteurs prédisposants

Le diabète (30 %) et la notion de contage tuberculeux (30 %) sont deux facteurs prédominants à la tuberculose pulmonaire MDR, vient ensuite, le tabagisme qui représente 20 % des cas enregistrés (Fig. 31).

II.2.2.6. Les antécédents de traitement antituberculeux antérieur

Dans notre étude, les cas antérieurement traités représentent 70 % des cas, dont 30 % de rechute et 40 % d'échec thérapeutique. Les nouveaux cas représentent 30 % des cas.

Tableau X: Répartitions des patients atteints de TPB-MR selon l'antécédent de traitement antituberculeux antérieur.

	Nouveau Cas	Antérieurement traités	
		Rechute	Échec thérapeutique
Nombre de Cas	3	3	4
Pourcentage %	30 %	30 %	40 %

II.2.2.7. Evolution de l'examen bactériologique des crachats

Dans notre série, un malade (10 %) ayant une négativation bactériologique précoce au 15^{ème} jours, deux malades (20 %) ayant une négativation bactériologique relativement précoce au 30^{ème} jours, quatre malades (40 %) avec une négativation relativement retardée à J45, trois malades avaient un examen direct négatif au-delà de 2 mois (Fig. 32).

II.2.2.8. Evolution sous traitement antibacillaire de deuxième intention des patients pharmacorésistants TBP-MDR:

La thérapie antituberculeuse de deuxième intention, a donnée une évolution favorable chez tous les cas de TB-MDR.

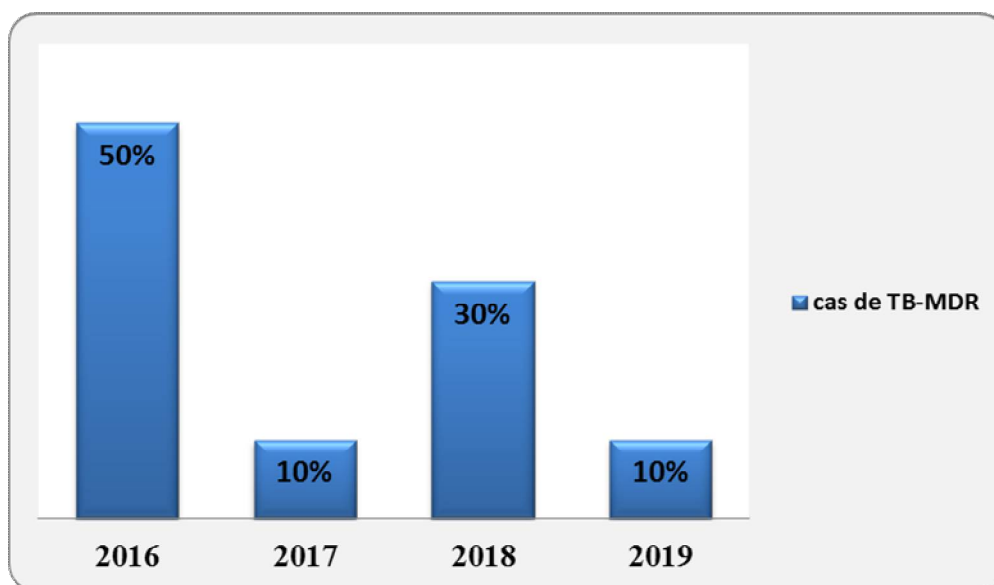


Figure 28: Répartition des patients pharmacorésistants par année d'hospitalisation au CVMIT (n=10).

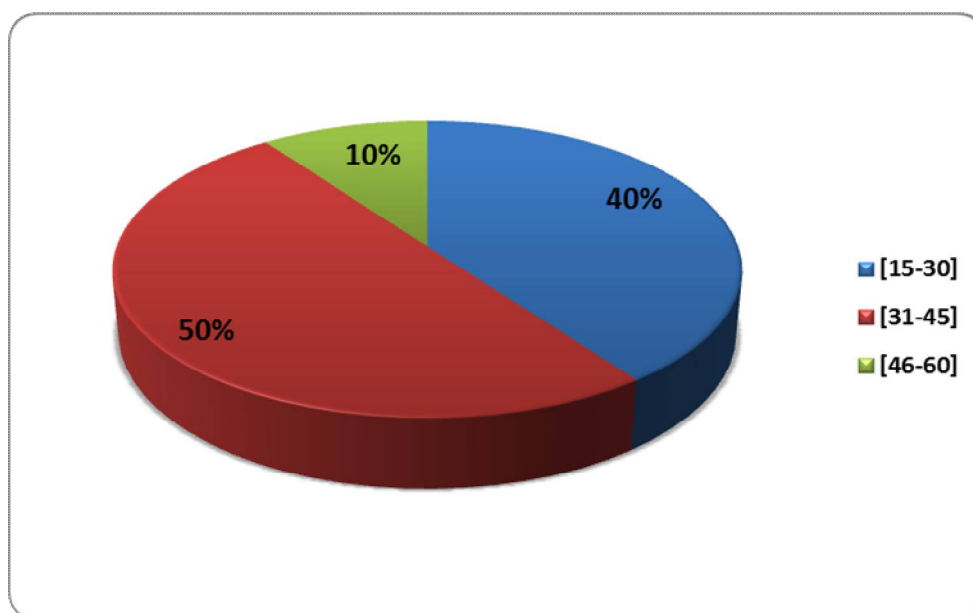


Figure 29: Répartition de la tuberculose pulmonaire MDR selon les tranches d'âge (n= 10).

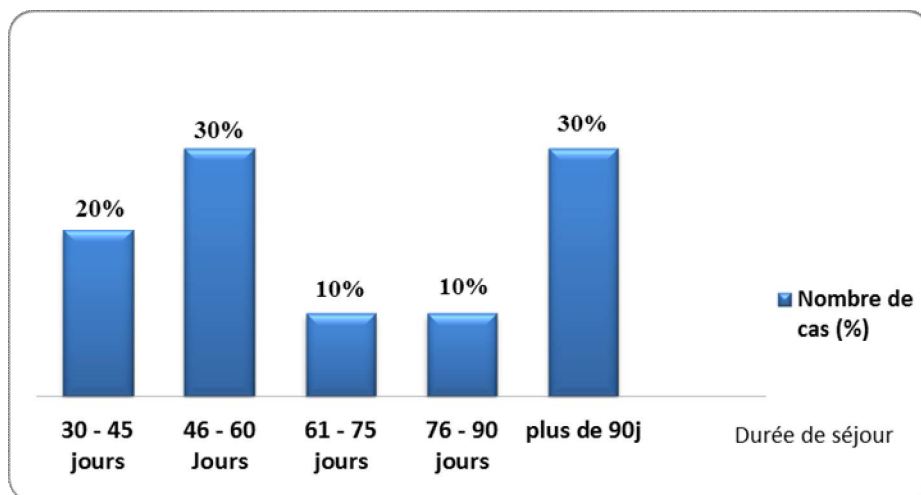


Figure 30 : Durée de séjour des patients pharmacorésistants au CVMIT (n= 10).

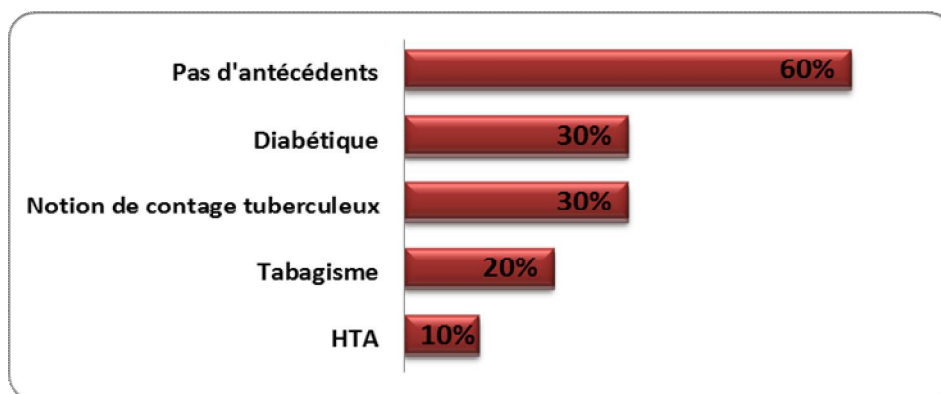


Figure 31: Facteurs prédisposants pour les patients atteints de tuberculose pulmonaire MR.

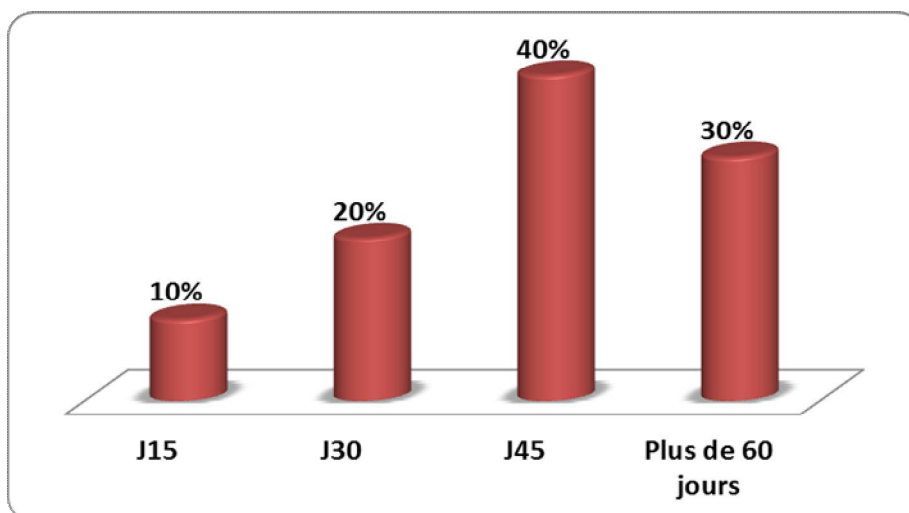


Figure 32: Répartition selon le délai de négativation bactériologique.

III. DISCUSSION

III.1. L'âge et le sexe

Dans notre étude, l'âge moyen pour les patients atteints de tuberculose pulmonaire pharmacosensible (n=41) était de l'ordre de $41 \pm 18,2$ ans, la tranche d'âge [31-45 ans] (38 %) était la plus touchée.

Dans ce groupe de patients (n=41), le sexe masculin représentait environ 71 % des cas, avec un sex-ratio de 2,4. Ce résultat est presque semblable à celui publié au Portugal, par P. Caetano Mota et al. [78], qui ont trouvé que plus de 75 % des patients étaient des hommes, l'âge médian de l'ensemble des cas signalés était de 41,0 ans (intervalle interquartile [IQR] 18,0 ans).

Pour les patients atteints de TB-MDR (n=10), la moyenne d'âge est de 33,4 ans avec un écart-type égal à $\pm 9,6$ ans, la tranche d'âge jeune [31-45 ans] (50 %) est la plus touchée dans ce groupe de patients. Ce résultat concorde avec celui de l'OMS [79], qui a prouvé que les sujets jeunes [25-44 ans] sont les plus touchés par la TB-MDR. Une étude en Russie, réalisée par M Ruddy et al. [80], a démontré que la plupart des cas de TB-MDR ont un âge moyen de 36 ans. En Europe, une étude de Faustini et al. [81], a montré que les patients de moins de 45 ans sont les plus atteints par la TB-MDR. La prédominance de cette tranche d'âge peut être expliquée par une mauvaise observance, étant donné que les jeunes sont plus préoccupés par la charge de travail et l'exposition à l'environnement extérieur, et plus prédisposés aux facteurs de développement de la résistance (alcool,..) [82].

Par ailleurs, dans notre série (n=10), le sexe masculin était le seul touché par la TB-MR. D'autres études ont aussi montré que la TB-MR est plus élevée chez les personnes de sexe masculin. C'est le cas aussi de l'étude de Niang et al. [83] qui rapporte un sex-ratio de 1,8 en faveur des hommes, d'une autre étude réalisée en Espagne [84] qui rapporte un sex-ratio de 2, et d'une étude faite au Bénin [85] qui rapporte un sex-ratio de 2,12. La prédominance du sexe masculin peut être expliquée par l'hypothèse que les hommes étaient plus susceptibles de ne pas prendre régulièrement les médicaments contre la tuberculose par rapport aux femmes [86].

III.2. La durée de stérilisation des crachats et la durée de séjour :

Il est bien connu que la tuberculose n'est pas seulement une condition médicale mais aussi un problème social. Les patients diagnostiqués avec la tuberculose pulmonaire sont contagieux et, au moins au début du traitement, sont gardés dans des hôpitaux où ils sont séparés de leur travail, de leur famille, et de leur vie sociale [87], jusqu'à ce qu'ils deviennent négatifs sur le plan de recherche de BAAR à l'examen direct des crachats. Pour les tuberculoses MR, la durée d'isolement ou de séjour peut varier et atteindre plusieurs mois dans les cas compliqués. En général, la sortie d'isolement respiratoire est à envisager lorsqu'au moins 6 examens directs successifs sont négatifs sur prélèvements espacés d'au moins 3 jours. En principe, la négativité de 3 cultures à 3 jours d'intervalle est préférable surtout dans les cas de résistance étendue et/ou lorsque le patient va séjourner en collectivité au cours de la phase ambulatoire [71].

La stérilisation précoce des crachats est importante pour éviter la transmission de la tuberculose, réduire la durée de séjour à l'hôpital et les coûts liés au contrôle des infections tuberculeuses. Il existe également des preuves qu'une conversion retardée des expectorations est associée à une amplification de la résistance aux médicaments [86].

⇒ les patients pharmacosensibles :

Dans le groupe de patients atteints de tuberculose pulmonaire pharmacosensible (n=41), le taux de conversion des expectorations était de 95 % au 45^{ème} jour. Cela est relativement supérieur aux résultats obtenus par Kumaresan et al. [88], Gopi PG et al. [89], S. M. Dembele et al. [90], qui ont démontré un taux de négativation des crachats de 85 %, 82,4 %, et 82,9 % respectivement, à la fin des deux mois du traitement antituberculeux. Alors que ce taux s'est avéré inférieur en Thaïlande (de l'ordre de 75 %) [91] et en Inde (un taux de 62,2 % découvert chez les patients dont le degré initial de positivité des frottis était de 3+ et un taux de 76,8 % chez ceux dont le degré initial de positivité était de 2+ ou 1+) [92].

La durée de la période contagieuse après mise en route d'un traitement efficace est variable, de l'ordre de 2 à 3 semaines [93]. Même constat a été observé dans notre série des tuberculeux pharmacosensibles (n=41), les recherches de BAAR à l'examen direct se sont

converties en un temps médian de 20 jours (IQR, 14-28), avec un délai moyen de négativation bactériologique égal à $22,03 \pm 11,2$ jours, la durée moyenne de séjour au CVMIT est de $30 \pm 18,3$ jours.

⇒ **les patients pharmacorésistants :**

Pour les patients atteints de TB-MR (n =10), le taux de négativation des crachats était 70 % au bout de 2 mois de traitement, et environ 30 % des malades sont restés positifs jusqu'au 4^{ème} et 6^{ème} mois de traitement de 2^{ème} ligne. Ces résultats sont différents de ceux de Lingshuang Lv et al. [94], qui ont enregistré un taux inférieur (58,7 %) au 2^{ème} mois de traitement de 2^{ème} ligne. Par ailleurs, la même étude a constaté que les patients présentant des conversions bactériologiques d'expectoration à 2 mois étaient plus susceptibles d'avoir de bons résultats sur le plan thérapeutique, ce qui affirme les résultats de notre étude sur le plan thérapeutique où la thérapie antituberculeuse de deuxième intention a donnée une évolution favorable chez tous les cas de TB-MDR.

Dans notre série (n=10), le temps moyen de négativation bactériologique des crachats est égal à $65 \pm 47,6$ jours, avec un temps médian de négativation de BAAR égal à 43 jours. Ce résultat est presque similaire à celui obtenu par Migliori et al [95] qui ont trouvé un temps médian égal à 41 jours. Par contre, Lingshuang et al [94] ont observé chez 87% des patients MDR un délai médian d'un mois, le même délai a été observé dans une étude menée par Garcell [96] à l'hôpital Cubain du Qatar. Cependant, ce temps s'est avéré plus élevé dans des études réalisées en Ethiopie [97] de l'ordre de 54 jours avec un intervalle interquartile de 31j - 72j, en Iran [98] qui ont trouvé une durée médiane de 51 jours, et en Inde [99] qui ont constaté un délai moyen de 120,27 jours (intervalle 82-472 jours) avec un écart type de 51,64 jours, et une médiane de 99 jours.

Dans la population étudiée, la durée moyenne de séjour des cas de TB-MDR (n= 10) était de l'ordre de $90,2 \pm 58,3$ jours. Dans le même sens, une étude faite en Allemagne et Italie par Migliori et al [95], a rapporté une durée moyenne de séjour de l'ordre de $99,1 \pm 85,9$ jours. Ce résultat est presque similaire à celui d'une étude publiée en 2019 par Paz et al [100] qui rapporte chez 22 patients de TB-MR pris en charge aux hôpitaux universitaires de Strasbourg, une durée moyenne de séjour égale à 103 jours. De même dans un travail réalisé par Chan et

al [101] qui ont rapporté chez 205 cas atteints de TB-MDR, pris en charge dans un centre nord-américain, une durée moyenne d'hospitalisation de 3 mois et une durée médiane de séjour de 93 jours. Cette durée est nettement supérieure à celle mentionnée par Greffe et al [102] qui ont observé chez huit patients, une durée médiane d'isolement de 8 semaines (IQR, 5–9).

III.3. Antécédents de traitement antituberculeux antérieur :

Une étude publiée par Farrazi [103] a considéré que le traitement antérieur était le déterminant le plus puissant de la TB-MR en Europe. Cette hypothèse a été également mentionnée dans une étude faite par Horo et al [104] qui ont suggéré que le traitement antérieur était clairement identifié comme facteur de multirésistance.

Dans notre série (n=10), environ 70 % des cas de TB-MR sont des cas antérieurement traités, de même, Aniked [105] a constaté que les antécédents de traitement antérieur étaient retrouvés chez la majorité (75 %) des cas de TB-MR. Ce qui est le cas aussi pour Parvaneh B. S [98] qui ont signalé environ 60 % des cas.

Par ailleurs, Reuben et al [106] ont constaté que les cas de TB-MR étaient 7 fois plus susceptibles d'avoir signalé un traitement antérieur pour la tuberculose. Dans le même sens, Faustini et al [81] ont constaté que le risque de la multirésistance était jusqu'à dix fois plus élevé dans les cas traités antérieurement que dans les nouveaux cas. Alors que, Misombo-Kalabela et al [107] ont rapporté que l'antécédent de traitement antérieur multiplie 5 fois le risque d'avoir une tuberculose multirésistance.

Dans une étude menée par Cattamanchi et al [108] a également signalé une association significative entre les antécédents de traitement de la tuberculose latente ou la tuberculose active et la monorésistance à l'isoniazide.

III.4. VIH

Dans la présente étude, tous les cas de TB-MDR (n=10) ont été diagnostiqués séronégatifs pour le VIH. Ce résultat était différent à celui précédemment enregistré au Qatar avec 1,56 % des cas séropositifs [96], en Arabie saoudite avec 1,9 % [109], en Iran avec 2,7% [98], au Bénin avec 16 % [105], en Éthiopie avec 26 % [97], en Côte d'Ivoire avec 39,7 %

[104]. Certains chercheurs affirment le fait que d'avoir une sérologie positive pour le VIH ne constitue pas un facteur d'acquisition de la multirésistance [80, 81, 85]. Tandis que d'autres affirment le contraire [106, 110, 111].

Par ailleurs, des études en provenance de New-York et d'Afrique du Sud ont montré un accroissement de la mortalité et une diminution de la survie moyenne chez les patients atteints de TB-MDR et infectés par le VIH par comparaison avec ceux non infectés par le VIH [112]. Reuben M et al [106] retrouve que la létalité varie de 12% chez les personnes sans infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) à 90% chez les personnes infectées par le VIH. Compte tenu de ce constat, il semble que l'absence de cas atteints de TB-MDR qui présentent une sérologie VIH+, pourrait expliquer pourquoi le taux de mortalité est nul dans notre série (n=10).

III.5. Tabac

Dans les cas de TB sensible, 46 % avaient des antécédents de tabagisme. L'OMS a rapporté que la consommation de tabac multiplie par plus de deux fois et demi le risque de contracter la tuberculose [113]. Kolappan et al [114] ont montré l'existence d'une association positive entre le tabagisme et la tuberculose pulmonaire (bacillaire) (OR 2,5). L'association montre également une forte relation dose-réponse [114, 115]. Par conséquent, une étude faite sur des patients tuberculeux à frottis positif nouvellement diagnostiqués, indique que le taux de guérison étaient plus élevés chez les non-fumeurs et les abandons à deux mois, que chez les fumeurs [116].

Dans les cas étudiés de TB-MDR, 20 % avaient des antécédents de tabagisme. Shibabaw et al [117] ont rapporté 18,5 %, Lingshuang et al [94] ont rapporté 4,7 %, Horo et al ont trouvé 1,2 % [104]. Cependant, d'autres études ont signalé un taux plus élevé des cas tabagiques, en Tunisie 75 % [118] et dans une étude au Maroc 50 % [105]. La relation entre le tabagisme et la multirésistance reste à l'heure actuelle discutée [60]. Ruddy et al.[80], ont confirmé l'existence d'une relation entre la multirésistance et le tabac. Barroso et al ont également constaté que le tabagisme pouvait augmenter le risque d'infection de tuberculose multirésistante. De même, Kwas et al ont observé que le tabagisme est associé à la fois à la résistance au traitement et à l'échec thérapeutique. Par contre, l'étude réalisée au Taïwan n'a pas montré une relation entre le tabac et la multirésistance [119].

III.6. Diabète

La présente étude a révélé seulement 7 % des cas diabétiques parmi les patients atteints de TB pharmacosensible (n=40).

Certaines données probantes indiquent que le diabète augmente le risque de tuberculose par un facteur de 2 ou 3 [120]. Ce risque accru de tuberculose a principalement été rapporté chez des cas atteints de la forme pulmonaire à microscopie positive, confirmée par culture, avec très peu de données associant ce risque à la tuberculose extrapulmonaire [120]. Et selon des revues systématiques de la littérature médicale, les patients atteints des deux maladies ont un résultat de traitement antituberculeux moins favorable, avec un délai de conversion de la culture de crachats plus long, et un risque accru de décès ou d'échec du traitement et de récurrence de la tuberculose après l'achèvement d'un traitement efficace. A l'inverse, la tuberculose, comme les autres infections, peut dégrader le contrôle de la glycémie et aggraver la prise en charge clinique du diabète sucré [121]. Conséquemment, le diabète semble avoir eu un impact sur la réponse au traitement antituberculeux de première ligne, cette hypothèse a été également mentionnée par l'union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires [120].

D'autre part, les patients diabétiques représentent environ 30 % des cas de TB-MDR (n=10). Des données récentes ont indiqué que le diabète était un facteur de risque important de TB-MR [120]. Dans le même sens, Ferrara trouve que le diabète complique la situation des cas tuberculeux et favorise le risque de la sélection des mutants résistants [111]. De même, des études faites en Italie, en Allemagne [95], en Espagne, et en Géorgie [122], en Tunisie [2], ont suggéré que le diabète est un facteur de risque associé à la pharmacorésistance.

Par contre, Kalabela [107], Mulisa [123] et Qianqian [124], ont rapporté que le diabète n'était pas associée à la survenue de la tuberculose multirésistante.



CONCLUSION



La tuberculose reste un défi de santé publique. L'objectif de la prise en charge est l'obtention de la guérison des patients et éviter l'apparition de résistances au traitement. Aussi, la prévention de la contamination reste primordiale.

La stérilisation des crachats qui est déterminée par la conversion de l'examen direct des expectorations, est un biomarqueur qui semble efficace pour le pronostic de la réussite du traitement et de la faible contagiosité des patients tuberculeux.

Dans notre étude, le délai de négativation des crachats retrouvé étant de $22,03 \pm 11,2$ jours pour la tuberculose pulmonaire pharmacosensible (TBP) et $65 \pm 47,6$ jours pour la tuberculose pulmonaire multirésistante (TBP-MR).

Par ailleurs, La thérapie antituberculeuse de deuxième intention, a donnée une évolution favorable chez tous les cas de tuberculose, ceci semble s'expliquer par le taux de conversion bactériologique qui ne dépasse pas 2 mois chez la plupart des cas traités (TBP: 95 %, TBP-MR : 70 %).

L'identification des facteurs de risque liés au développement de résistance, joue un rôle important pour les politiques de lutte antituberculeuse. Le principal facteur illustré dans notre étude était l'antécédent de traitement antérieur, puisque 70 % des cas multirésistants de notre série ont été des traités antérieurement, ce qui signifie que la prise d'un antituberculeux dans les antécédents augmente le risque d'avoir une résistance. Ainsi, Le sexe masculin, le tabagisme, l'âge jeune et le diabète semblent être responsable de l'émergence de souches résistantes.

La prise en charge de la tuberculose reste lourde. Le diagnostic, le traitement, le suivi et les mesures d'hygiènes appropriés permettant de lutter efficacement contre cette maladie.



RESUMES



Résumé

Titre: RISQUE INFECTIEUX DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE (TBP, TBP-MR) :
Etude des cas colligés entre 2016 et 2019 au CVMIT-HMIMV de Rabat.

Auteur: Yassine AHTAQ

Rapporteur: Professeur Abdelkader LAATIRIS

Mots clés: Tuberculose pulmonaire, Tuberculose multirésistante, Négativisation des crachats.

La tuberculose (TB) demeure un sérieux problème de santé publique, aggravé par l'apparition de formes à bacilles multirésistants (TB-MR), qui rend la lutte contre cette maladie encore plus difficile.

Le présent travail est une étude rétrospective et descriptive, réalisée au CVMIT-HMIMV, sur une période de 4 ans, allant de janvier 2016 à décembre 2019. Parmi 73 cas de tuberculose pulmonaire et/ou extrapulmonaire, 51 cas de tuberculose pulmonaire ont été colligés, dont 41 cas tuberculose pharmacosensible (TBP) et 10 cas de tuberculose multirésistante (TBP-MR).

Les patients atteints de TBP-MR représentent environ 20% de tous les cas hospitalisés pour la tuberculose pulmonaire, l'âge moyen de ces cas était de $33,4 \pm 9,6$ ans, la tranche d'âge la plus atteinte était [31-45 ans] (50%), le sexe masculin était le seul touché, le taux de négativation des crachats était au bout de 2 mois de traitement (TBP: 95%, TBP-MR : 70%), le temps moyen de négativation bactériologique des crachats était (TBP: $22,03 \pm 11,2$ jours, TBP-MR: $65 \pm 47,6$ jours), avec un temps médian de (TBP: 20 jours, TBP-MR: 43 jours), la durée moyenne de séjour était (TBP: $30 \pm 18,3$ jours, TBP-MR: $90,2 \pm 58,3$ jours), l'antécédent de traitement antérieur était présent chez 70% des cas, le diabète a été retrouvé chez 30% des cas, 20% des cas avaient des antécédents de tabagisme. La sérologie VIH était négative chez tous les cas multirésistants, l'évolution thérapeutique était favorable chez tous les cas traités.

La tuberculose pulmonaire multirésistante (TBP-MR) reste un défi majeur pour les systèmes de santé dans le monde entier, la durée de séjour et le temps de négativation des crachats constituent un outil important dans la lutte contre cette maladie.

Abstract

Title: INFECTIOUS RISK OF PULMONARY TUBERCULOSIS (PTB, PTB-MDR): Study of the cases collected between 2016 and 2019 at the Center of Virology, Infectious and Tropical Diseases at the Mohammed V Military Hospital in Rabat.

Author: Yassine AHTAQ

Reporter: Professor Abdelkader LAATIRIS

Keywords: Pulmonary Tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, negativation of sputum smears.

Tuberculosis (TB) remains a serious public health problem, aggravated by the emergence of multidrug-resistant bacilli forms (MDR-TB), which makes the fight against this disease more difficult.

This work is a retrospective and descriptive study, carried out at the Center of Virology, Infectious and Tropical Diseases, over a period of 4 years, from January 2016 to December 2019. Out of 73 cases of pulmonary and/or extrapulmonary tuberculosis, 51 cases of pulmonary tuberculosis were collected, from which 41 cases of drug-sensitive tuberculosis (PTB) and 10 cases of multidrug-resistant (MDR-PTB).

Patients with MDR-PTB account for approximately 20% of all pulmonary TB hospitalized cases, the mean age of these cases was 33.4 ± 9.6 years, the most affected age group was [31-45 years] which represents 50%, the male sex was the only one affected, the sputum negativation rate was at the end of 2 months of treatment (PTB: 95%, MDR-PTB: 70%), the mean time of the bacteriological negativation of sputum was (PTB: 22.03 ± 11.2 days, MDR-PTB: 65 ± 47.6 days), with a median time of (PTB: 20 days, MDR-PTB: 43 days), the average length of stay was (PTB: 30 ± 18.3 days, MDR-PTB: 90.2 ± 58.3 days). Previous treatment history was present in 70 % of cases, diabetes was found in 30% of cases, 20% of cases had a history of smoking. HIV retroviral serology was negative in all multidrug-resistant cases, and the therapeutic evolution was favorable in all treated cases.

Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-PTB) remains a major challenge for health systems worldwide, the length of stay and sputum-negative time is an important tool in the fight against this disease.

ملخص

العنوان: خطر العدوى من داء السل الرئوي (*الحساس للأدوية، المقاوم للأدوية المتعددة*): دراسة الحالات التي تم جمعها بين عامي 2016 و2019 بمركز علم الفيروسات والأمراض المعدية والاستوائية في مستشفى محمد الخامس العسكري التعليمي بالرباط.

من طرف: أحناق ياسين

الأستاذ المشرف: الأستاذ لعتييريس عبد القادر

الكلمات الأساسية: السل الرئوي، السل المقاوم للأدوية المتعددة، سلبية فحص البلغم.

لا يزال مرض السل مشكلة صحية عامة خطيرة، تتفاقم بسبب ظهور أشكال مقاومة للأدوية المتعددة، مما يجعل السيطرة على هذا المرض أكثر صعوبة.

هذا العمل عبارة عن دراسة استيعادية ووصفية ، تم إجراؤها في مركز علم الفيروسات والأمراض المعدية والاستوائية بمستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط، على مدى 4 سنوات ، بدءاً من يناير 2016 إلى ديسمبر 2019. خلالها تم جمع 51 حالة من حالات السل الرئوي (41 حالة من حالات السل الحساس للأدوية و10 حالات من *المقاوم للأدوية المتعددة*) من بين 73 حالة من حالات السل الرئوي و/ أو خارج الرئة.

يمثل المرضى المصابون بالسل المقاوم للأدوية المتعددة حوالي 20 % من جميع حالات السل الرئوي المعزولة بالمركز، كما يبلغ متوسط عمر هذه الحالات 33,4 سنة $\pm 9,6$ والفئة العمرية الأكثر تضرراً [31-45 سنة] (50%)، الجنس الذكري هو الوحيد المصاب بالسل المقاوم، يبلغ معدل سلبية البلغم بعد شهرين من العلاج (*الحساس للأدوية* : 95%، *المقاوم للأدوية المتعددة* : 70%)، متوسط زمن سلبية الفحص البكتريولوجي للبلغم (*الحساس للأدوية* : 22.03 ± 11.2 يوم، *المقاوم للأدوية المتعددة* : 65 : $47.6 \pm$ يومًا) ، مع متوسط الوقت (*الحساس للأدوية* : 20 يومًا، *المقاوم للأدوية المتعددة* : 43 يومًا)، متوسط مدة الإقامة (*الحساس للأدوية* : 30 ± 18.3 يومًا ، *المقاوم للأدوية المتعددة* : 90.2 ± 58.3 يومًا)، 70% من الحالات خضعت سابقاً للعلاج ، وتم العثور على مرض السكري عند 30% من الحالات ، و20% من الحالات كانت مدخنة. مصل فيروس نقص المناعة البشرية سلبية في جميع الحالات المقاومة للأدوية المتعددة، النتيجة العلاجية مواتية في جميع الحالات المعالجة.

لا يزال السل الرئوي المقاوم للأدوية المتعددة يمثل تحدياً كبيراً للأنظمة الصحية في جميع أنحاء العالم، وتعتبر مدة الإقامة والوقت الذي يستغرقه سلبية البلغم أداة مهمة في مكافحة هذا المرض.



ANNEXES



Annexe 1 : Mesures barrières et Précautions standards.

 Les précautions standards et mesures barrières	
Hygiène des mains - lavage antiseptique des mains systématique avant et après tout contact avec le patient ou avec son environnement. - même en cas de port de gants, immédiatement après leur enlèvement.	 Hygiène des mains
Gants - port de gants pour manipuler objets et linge dans la chambre (gants à usage unique non stériles), - A changer pour passer d'un site potentiellement infecté à un site non infecté et d'un patient à l'autre	 Gants
Masques, lunettes, visières - indiqués également (masques) pour la transmission aéroportée (tuberculose) ou par gouttelettes, - parfois nécessaire (masques) chez certains patients lors de leurs déplacements (tuberculose). - Port de masque à usage unique pour tout entrant dans la pièce. - Masque à pouvoir filtrant de 1 à 2µ (Masques filtrant FFP2).	 Masque, lunettes
Blouses et sarraus - l'isolement septique ne fait à priori pas appel à des blouses stériles. - les blouses sont, en cas d'isolement septique, changées entre chaque patient.	 Surblouse
Matériels Médicaux et déchets - les matériels potentiellement contaminés après usage doivent être transportés ou éliminés selon des filières définies et dans des conditions de sécurité pour l'environnement. - Les matériels médicaux, tensiomètre, stéthoscope, thermomètre doivent être individuels, à usage unique, ou réservés à une seule chambre, un seul patient. - les déchets des patients en isolement septique suivent une filière spécifique à risque infectieux.	 Equipment  Linge
Les autres mesures : - L'eau doit faire l'objet d'une grande vigilance lorsque celle-ci est filtrée, le contrôle et le changement des filtres doivent être très réguliers, Des contrôles bactériologiques trimestriels sont nécessaires. La maintenance de la robinetterie (détartrage et javellisation doivent faire l'objet d'un protocole écrit). - toilettes séparées individuelles. - Les visites sont supprimées ou strictement réglementées.	

Annexe 2 : Procédure de nettoyage et désinfection:

Centre de Virologie & de Maladies Infectieuses et Tropicales HMIM ^{cd} V – Rabat	PROCEDURE n°	Date d'application :
	BIONETTOYAGE D'UNE CHAMBRE AU QUOTIDIEN	

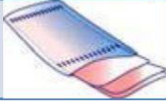
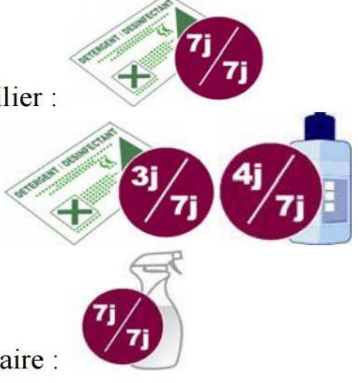
I. **Objectif :** décrire la technique de bio-nettoyage des chambres au quotidien afin de réduire le nombre de micro-organismes présents sur les surfaces et participer à la lutte contre les infections nosocomiales.

II. Produits utilisés :

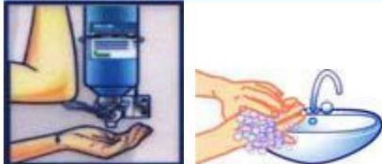
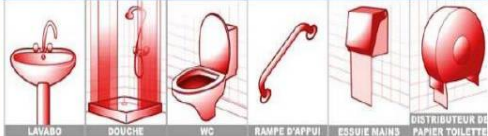
Détergent/désinfectant	
Détergent neutre	
Détergent, détartrant, désinfectant	
Détartrant sanitaire	

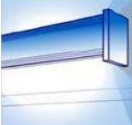
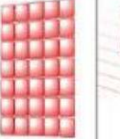
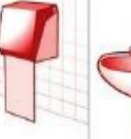
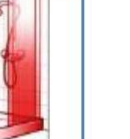
III. Matériels utilisés :

Gants	
Chiffonnette bleue	
Chiffonnette rouge	
Balais	

Sets de lavage	
Gazes jetables	
☐ Mobilier : ☐ Sol : ☐ Sanitaire :	

IV. Procédure quotidienne :

1. Se laver les mains selon la procédure "Lavage simple des mains » ou pratiquer une friction hydro alcoolique des mains selon la procédure n°2	
2. Mettre les gants	
3. Frapper avant d'entrer. Saluer.	
4. Aérer la chambre	
5. Évacuer les déchets. Changer les sacs	
6. Tirer la chasse d'eau Déposer la brosse dans la cuvette	
7. Pulvériser une solution de détergent/détartrant/désinfectant sur l'ensemble des appareils sanitaires	

8. Laisser agir		
9. Se munir d'une chiffonnette bleue pré-imprégnée, la plier en 4, et essuyer dans l'ordre suivant :	  	RAMPE LUMINEUSE TABLE CHAISE - FAUTEUIL
10. Jeter la chiffonnette bleue		
11. Se munir d'une autre chiffonnette bleue pré-imprégnée, la plier en 4, et essuyer dans l'ordre suivant :	      	TELEPHONE TELECOMMANDE TABLE DE CHEVET ADAPTABLE SONNETTE LIT LIT INTERUPTEURS POIGNES DE PORTE
12. Jeter la chiffonnette bleue		
13. Se munir de la chiffonnette rouge sèche, la plier en 4, pulvériser du détergent/détartrant/désinfectant sur une face et nettoyer dans l'ordre suivant :	    	RAMPE LUMINEUSE FAIENCE ESSUIE MAINS LAVABO DOUCHE
14. Jeter la chiffonnette rouge		
15. Brosser l'intérieur de la cuvette. Tirer la chasse d'eau	 	
16. Nettoyer le miroir		MIROIR
17. Réapprovisionner les distributeurs	  	ESSUIE MAINS DISTRIBUTEUR DE PAPIER TOILETTE DISTRIBUTEUR DE SAVON

18. Balayage humide du sol de la chambre à l'aide d'un balai trapèze 60 cm et d'une gaze jetable (utiliser une gaze par chambre. Ramasser les déchets à l'aide de la pelle et de la gaze. Ranger la pelle.	 BALAYAGE HUMIDE DU SOL	
19. Lavage du sol des sanitaires à l'aide d'un balai trapèze 40 cm et d'un set de lavage	 LAVAGE A PLAT DU SOL	
20. Lavage à plat du sol de la chambre à l'aide d'un balai trapèze 40 cm et d'un set de lavage (utiliser un set par chambre ou plus si nécessaire)	 LAVAGE A PLAT DU SOL	
21. Jeter le set		
22. Nettoyer le chariot		
23. Retirer les gants		

V. Procédure hebdomadaire :

Mettre le produit détartrant dans le WC	 WC
2. Se munir d'une chiffonnette bleue pré-imprégnée, la plier en 4, et essuyer dans l'ordre suivant :	 ARMOIRE  TELEVISION  REBORDS DE FENETRES
3. Jeter la chiffonnette bleue	 RADIATEUR & TUYAUTERIE  PLINTHES
4. Désinfecter les points d'eau	 DESINFECTION DES POINTS D'EAU

Annexe 3: Formulaire d'enregistrement du cas.

Identification du patient (e) :

- Nom et prénom : - Dossier N° : - Age :
- Sexe : - Profession :
- Nationalité :
- Date d'entrée : - Date de sortie :
- Motif d'Admission :
- ATCD :

Site anatomique de la TB :

- ☐ Pulmonaire, si oui précisé si c'est une miliaire : ☐ Oui ☐ Non
☐ Extrapulmonaire, préciser la localisation :

Données cliniques et paracliniques :

- Signes cliniques :
- Signes radiologiques :

Type de patient : ☐ Nouveau patient ☐ Rechute
 ☐ Après échec ☐ Après interruption

Résultats bactériologiques :

La recherche de Mycobactéries tuberculeuses :

Date	Nature de prélèvement	Coloration à l'Auramine	Coloration au Ziehl-N	Echelle	Culture sur milieu de Loewenstein- Jensen

Détection du complexe Mycobactérie tuberculosis et de Résistance à la rifampicine par méthode Moléculaire :

Date	Nature de prélèvement	Technique	Complexe M-Tb	Résistance à la rifampicine	Résistance à l'isoniazide

- Temps de stérilisation du crachat :
- Autre Tests :
- Résistance aux antituberculeux : ☐ Aucune résistance ☐ RR
☐ MR ☐ UR
- Maladie infectieuse associée : ☐ Oui ☐ Non, Si oui Précisé
- MIA :
- Traitement antituberculeux (Médicament + Durée) :

Résultat thérapeutique : ☐ Amélioration ☐ Echec ☐ Intolérance

Evolution:.....
.....
.....



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



- [1] **Stone J.**, Les grandes épidémies mortelles. De la grippe espagnole au virus ebola, 2015: p. 196.
- [2] **Tritar F, Daghfous H, Ben Saad, S, Slim-Saidi L.**, Prise en charge de la tuberculose multirésistante. Revue de Pneumologie Clinique, 2015. 71(2): p. 130-139.
- [3] **Zellweger J.P.**, La tuberculose multirésistante : extension, menace et solutions. Revue des Maladies Respiratoires, 2011. 28(8): p. 1025-1033.
- [4] **Veziris N, Robert J.**, Résistance aux antituberculeux et impasse thérapeutique. Med Sci (Paris), 2010. 26(11): p. 976-980.
- [5] **Knuchel J. et al.**, Le point sur la tuberculose multirésistante en Suisse. Revue médicale suisse, 2016. 12(539): p. 1948-1954.
- [6] **Veziris N. and J. Robert**, Tuberculose multirésistante: prise en charge. Management of multidrug-resistant tuberculosis. La Lettre du Pneumologue, 2003. 6: p. 235-42.
- [7] **Hasnain S.E, N.Z. Ehtesham, and S. Grover.**, Mycobacterium Tuberculosis: Molecular Infection Biology, Pathogenesis, Diagnostics and New Interventions. Springer, 2019.
- [8] **Yoav Keynan.** Multi-Drug Resistant Tuberculosis – International Resources for Canadian Public Health Personnel. 2018 : p.381.
- [9] **Ministère de la santé.** Situation épidémiologique en 2017. Journée Mondiale de lutte contre la Tuberculose 2018. Disponible sur : <https://www.sante.gov.ma/>
- [10] **Klotoe J.s.B.M.I.**, Développement de méthodes pour le diagnostic, le contrôle, la surveillance de la tuberculose à bacilles ultra-résistants et des souches épidémiques Beijing. 2018.

- [11] **Diafouka M.P.-A.**, Optimized approaches for tuberculosis diagnosis. 2018, Université Montpellier.
- [12] **Ferron A.**, Bactériologie médicale: à l'usage des étudiants en médecine. 1987: Ed. C. et R.
- [13] **LAHLOU M.**, La résistance primaire du B.K aux anti tuberculeux. Journal de Medecine du Maroc: p. 47.
- [14] **Shinnick T.M. and R.C. Good**, Mycobacterial taxonomy. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1994. 13(11): p. 884-901.
- [15] **Bonard D. et al.**, What is the meaning of repeated isolation of Mycobacterium africanum? The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2000. 4(12): p. 1176-1180.
- [16] **O'Reilly L.M. and C. Daborn**, The epidemiology of Mycobacterium bovis infections in animals and man: a review. Tubercle and Lung disease, 1995. 76: p. 1-46.
- [17] **Prodinger W.M. et al.**, Infection of red deer, cattle, and humans with Mycobacterium bovis subsp. caprae in western Austria. Journal of clinical microbiology, 2002. 40(6): p. 2270-2272.
- [18] **van Soolingen D. et al.**, Diagnosis of Mycobacterium microti infections among humans by using novel genetic markers. J Clin Microbiol, 1998. 36(7): p. 1840-5.
- [19] **Aubry P.P. and D.B.-A. Gaüzère**, Tuberculose et sida. Institut de Médecine tropicale, Université de Bordeaux, 2018.
- [20] **WHO**. Global tuberculosis report 2019, in Geneva: World Health Organization. 17 October 2019. p. 283.

- [21] **Huchon, G.**, Tuberculose: infection et maladie. EMC-Pneumologie, 2012. 9(4): p. 1-22.
- [22] **Coulon J. and E. Piette**, La tuberculose. EMC. Stomatologie, 2001. 22: p. 10-14.
- [23] **Huchon G.**, Tuberculose. 1994. Disponible sur: https://bibliotheque.auf.org/doc_num.php?explnum_id=233
- [24] **Mjid M. et al.**, Épidémiologie de la tuberculose. Revue de pneumologie clinique, 2015. 71(2-3): p. 67-72.
- [25] **Toujani S. et al.**, La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. Revue de Pneumologie Clinique, 2015. 71(2-3): p. 73-82.
- [26] **Marcel Jost, B.M., Martin Rüegger, Jean-Pierre Zellweger, and B.C. Helena Shang Meier, Edgar Käslin.**, Tuberculoses dans le cadre professionnel: risques et préventions. 2010: Suva-Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents.
- [27] **Yombi J.C. and U. Olinga**, La tuberculose: épidémiologie, aspect clinique et traitement. Louvain med, 2015. 134(10): p. 549-559.
- [28] **Billy C. and C. Perronne**, Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. EMC-Maladies infectieuses, 2004. 1(2): p. 81-98.
- [29] **Conseil Supérieur d'Hygiène Publique.** Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose. Revue des Maladies Respiratoires., décembre 2003. 20: p. 741-0.
- [30] **Lopes C. et al.**, Infection à VIH et tuberculose, à propos de 32 cas. Médecine et Maladies Infectieuses, 1995. 25(6): p. 830-834.
- [31] **MOKANDA M.**, Etude comparative des cultures des mycobactéries typiques en milieu solide et en milieu liquide dans le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire. Th. Pha. Faculté de medecine et de pharmacie. Rabat, 2010 (N° 24).

- [32] **WHO.** Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2006. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/144567>
- [33] **Sidibe M.,** Pleuresie au CHU du point G.: aspects epidemiologique, etiologique et therapeutique. Université de Bamako 2006.
- [34] **Lacut J.Y., M. Dupon, and M.C. Paty,** Tuberculoses extra-pulmonaires : revue et possibilités de diminution des délais d'intervention thérapeutique. Médecine et Maladies Infectieuses, 1995. 25(3): p. 304-320.
- [35] **Karima S. et al.,** Tuberculose ostéoarticulaire : à propos de 19 cas. La Revue de Médecine Interne, 2016. 37: p. A166-A167.
- [36] **Del Puppo L. et al.,** Tuberculose osseuse: quand faut-il y penser? Revue médicale suisse, 2016. 12(504): p. 262-5.
- [37] **Corbett E.L. et al.,** The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Archives of internal medicine, 2003. **163**(9): p. 1009-1021.
- [38] **Morad S. et al.,** La tuberculose urogénitale (à propos de 10 cas). Revue des Maladies Respiratoires, 2015. 32: p. A225-A226.
- [39] **Mazza-Stalder J., L. Nicod, and J.-P. Janssens,** La tuberculose extrapulmonaire. Revue des maladies respiratoires, 2012. 29(4): p. 566-578.
- [40] **May T. and S. Bevilacqua,** Aspects cliniques actuels de la tuberculose. EMC-Radiologie, 2005. 2(1): p. 116-120.
- [41] **Aronson N.E. et al.,** Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60-year follow-up study. Jama, 2004. 291(17): p. 2086-2091.
- [42] **Jabri H. et al.,** Les moyens diagnostiques de la tuberculose. Revue de Pneumologie Clinique, 2016. 72(5): p. 320-325.

- [43] **Conseil supérieur d'hygiène publique.** Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose. Médecine et Maladies Infectieuses, 2004. 34(8): p. 364-370.
- [44] **Minor L.L. and M. Véron,** Bactériologie médicale. 1989: Sciences Flammarion.
- [45] **Denis F. et al.,** Bactériologie médicale: techniques usuelles. 2011: Elsevier Health Sciences.
- [46] **Truffot-Pernot C., N. Véziris, and W. Sougakoff,** Diagnostic moderne de la tuberculose. La Presse Médicale, 2006. 35(11): p. 1739-1746.
- [47] **J.-P. Coulon and É. Piette.,** Tuberculose.EM-CONSULTE (Elsevier, paris). Stomatologie.28-365-B-10 2008.
- [48] **Frechet M. and N. Metivier,** Tuberculose résistante.EM-CONSULTE (Elsevier, paris). Pneumologie. 6-019-A-35, 2000.
- [49] **Ministère de la santé publique.** Guide de la Lutte Anti-tuberculeuse (PNLAT); Direction de l'Epidémiologie et de Lutte Contre les Maladies., Avril 2011.
- [50] **Ministère de la santé publique.** Guide de la lutte anti tuberculeuse. Direction de l'Epidémiologie et de Lutte Contre les Maladies., Edition 2009.
- [51] **Tattevin P.,** Le traitement de la tuberculose en 2007. Médecine et maladies infectieuses, 2007. 37(10): p. 617-628.
- [52] **Senneville E.,** Traitement des patients porteurs de souches résistantes. Médecine et Maladies Infectieuses, 1995. 25(3): p. 369-376.
- [53] **Groupe de Travail du Conseil Supérieur d'Hygiene Publique de France,** Traitement de la tuberculose-maladie. Médecine Et Maladies Infectieuses, 2004. 34: p. 375-381.

- [54] **Perronne C. and P. De Truchis**, Tuberculose multirésistante. Épidémiologie, traitement, prévention et recherches diagnostiques. La Revue de médecine interne, 1995. 16(7): p. 547-552.
- [55] **GENTILINI M. and B. DUFLO**, Médecine tropicale: Flammarion Médecine Sciences. 4^{ém} édition : 1986, p.465-466.
- [56] **Ministère de la santé**. Plan stratégique national pour la prévention et le contrôle de la tuberculose au Maroc 2018-2020. Disponible sur : <https://www.sante.gov.ma/>
- [57] **Benfenatki N.**, La tuberculose multirésistante. La Revue de médecine interne, 2009(30): p. S268-S272.
- [58] **Zellweger J.-P.**, La tuberculose multirésistante: extension, menace et solutions. Revue des maladies respiratoires, 2011. 28(8): p. 1025-1033.
- [59] **Borgel J.**, Amélioration de l'accès au marché de Sirturo®, médicament pour la tuberculose multi-résistante, en Inde et en Chine. 2019.
- [60] **Smaoui Fourati, S. et al.**, Tuberculose multirésistante : épidémiologie et facteurs de risque. Revue de Pneumologie Clinique, 2015. 71(4): p. 233-241.
- [61] **Caminero J.**, Degré de probabilité de création d'une TB-MDR ou d'une TB-XDR malgré un programme national de lutte contre la tuberculose adéquat. Int J Tuberc Lung Dis, 2008. 12(8): p. 869-877.
- [62] **Meyssonier V.**, Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2012.
- [63] **Veziris N. et al.**, Résistance aux antituberculeux. Archives de Pédiatrie, 2005. 12: p. S102-S109.

- [64] **Veziris N. and J. Robert**, Résistance aux antituberculeux et impasse thérapeutique. médecine/sciences, 2010. 26(11): p. 976-980.
- [65] **Slim-Saidi L. et al.**, Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose. Revue de Pneumologie Clinique, 2015. 71(2): p. 110-121.
- [66] **Diatla A. et al.**, Contribution du GeneXpert dans le diagnostic de la tuberculose à l'hôpital de la Paix de Ziguinchor. Revue des Maladies Respiratoires Actualités, 2020. 12(1): p. 61-62.
- [67] **Guillet-Caruba, C., V. Martinez, and F. Doucet-Populaire**, Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie. La Revue de Médecine Interne, 2014. 35(12): p. 794-800.
- [68] **Antoun F. and N. Véziris**, Gestion des tuberculoses multirésistantes. Revue des Maladies Respiratoires, 2011. 28(8): p. 956-957.
- [69] **Veziris N. and J. Robert**. "Tuberculose multirésistante: prise en charge. " Management of multidrug-resistant tuberculosis. La Lettre du Pneumologue 6 (2003): 235-42.
- [70] **Bakdach H.**, La place de la chirurgie dans le traitement de la tuberculose. Revue des maladies respiratoires, 2006. 23(4): p. 88-91.
- [71] **Van Voccen, J.**, Diagnostic et traitement de la tuberculose, manuel pratique, recommandations destinées au corps médical. FARES asbl, 2010.
- [72] **Gayout M., J. Ballouhey, and B. Melloni**, Modalités de traitement de la tuberculose. Actualités Pharmaceutiques, 2017. 56(568): p. 30-37.
- [73] **Yahya Akaaboune**, Prise en charge des infections virales émergentes et reémergentes: exemple du centre de virologie, des maladies infectieuses et tropicales de l'HMIMV Rabat. 2016 (N° 327).

- [74] **Dautzenberg B.**, Tuberculose: prévention, isolement, hygiène. Médecine et Maladies Infectieuses, 1995. 25(3): p. 392-401.
- [75] **Robert J.**, Isolement respiratoire chez l'adulte de réanimation. Réanimation, 2002. 11(4): p. 266-272.
- [76] **Unité de prévention et contrôle de l'infection.** Guide de prévention et contrôle de l'infection 2015.
- [77] **Conseil Supérieur de la Santé.** Recommandations relatives à la prévention de la tuberculose dans les institutions de soins, 2013. Avis n° 8579. Disponible sur : www.css-hgr.be
- [78] **Caetano Mota P. et al.**, Predictors of delayed sputum smear and culture conversion among a Portuguese population with pulmonary tuberculosis. Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition), 2012. 18(2): p. 72-79.
- [79] **WHO.** Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World 2008. Disponible sur : <https://www.who.int/tb/publications/tb-drugresistance-fourthreport/en/>
- [80] **Ruddy M. et al.**, Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. Thorax, 2005. 60(2): p. 130-5.
- [81] **Faustini A., A.J. Hall, and C.A. Perucci**, Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. Thorax, 2006. 61(2): p. 158-63.
- [82] **Law W.S. et al.**, Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Hong Kong. Int J Tuberc Lung Dis, 2008. 12(9): p. 1065-70.
- [83] **Niang A. et al.**, Profil épidémiologique des patients atteints de tuberculose multi-résistante au Sénégal. Revue des Maladies Respiratoires, 2015. 32: p. A233.

- [84] **Arévalo M. et al.**, Risk factors associated with drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Castilla-la-Mancha (Spain). *Eur Respir J*, 1996. 9(2): p. 274-8.
- [85] **Adé S. et al.**, Profils épidémiologiques, bactériologiques et sérologiques des patients atteints de tuberculose multirésistante au Bénin. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2012. 29: p. A203.
- [86] **Hovhannesyan A. and E. Breeze**, Time to sputum conversion in multidrug-resistant tuberculosis patients in Armenia: retrospective cohort study. *Global J Med Pub Health*, 2012. 1: p. 24-28.
- [87] **Musteikienė G. et al.**, Factors associated with sputum culture conversion in patients with pulmonary tuberculosis. *Medicina*, 2017. 53(6): p. 386-393.
- [88] **Kumaresan J.A., A.K. Ahsan Ali, and L.M. Parkkali**, Tuberculosis control in Bangladesh: success of the DOTS strategy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998. 2(12): p. 992-8.
- [89] **Gopi P.G. et al.**, Association of conversion & cure with initial smear grading among new smear positive pulmonary tuberculosis patients treated with Category I regimen. *Indian J Med Res*, 2006. 123(6): p. 807-14.
- [90] **Dembele S. et al.**, Taux de négativation lors du contrôle au deuxième mois chez les patients tuberculeux à bacilloscopie positive au Burkina Faso. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007. 11(12): p. 1339-1344.
- [91] **Rieder H.L.**, Sputum smear conversion during directly observed treatment for tuberculosis. *Tuber Lung Dis*, 1996. 77(2): p. 124-9.
- [92] **Singla R. et al.**, Influence of pre-treatment bacillary load on treatment outcome of pulmonary tuberculosis patients receiving DOTS under revised national tuberculosis control programme. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2005. 47(1): p. 19-23.

- [93] **Conseil supérieur d'hygiène publique.** Prévention de la transmission de la tuberculose en établissement de santé. *Médecine et Maladies infectieuses*, 2004;34(8): p.404-410.
- [94] **Lingshuang Lv. et al.,** Sputum bacteriology conversion and treatment outcome of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Infection and drug resistance*, 2018. 11: p. 147-154.
- [95] **Migliori G.B. et al.,** Extensively drug-resistant tuberculosis, Italy and Germany. *Emerging infectious diseases*, 2007. 13(5): p. 780.
- [96] **Garcell H.G. et al.,** Factors Related with Sputum Smear Conversion Time among Tuberculosis Patients. *Walailak Journal of Science and Technology (WJST)*, 2016. 13(4): p. 251-260.
- [97] **Shibabaw A., et al.,** Time to sputum smear and culture conversions in multidrug resistant tuberculosis at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *PLoS One*, 2018. 13(6): p. e0198080.
- [98] **Baghaei Shiva P. et al.,** Risk factors of time to sputum smear conversion in multi-drugs resistant tuberculosis patients in Iran. *European Respiratory Journal*, 2012. 40(Suppl 56): p. P2687.
- [99] **Patel S. et al.,** Sputum smear and culture conversion in multidrug resistance tuberculosis patients in seven districts of central Gujarat, India: A longitudinal study. *Indian Journal of Community Medicine*, 2018. 43(2): p. 117-119.
- [100] **Paz M. et al.,** Tuberculose multirésistante : une prise en charge qui pèse lourd aux hôpitaux universitaires de Strasbourg. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2019. 36(9): p. 1011-1018.
- [101] **Chan E.D. et al.,** Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 169(10): p. 1103-9.

- [102] **Greffe S. et al.**, Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans trois hôpitaux français. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2011. 41(1): p. 20-24.
- [103] **Farazi A. et al.**, Drug resistance pattern and associated risk factors of tuberculosis patients in the central province of Iran. *Caspian journal of internal medicine*, 2013. 4(4): p. 785-789.
- [104] **Horo K. et al.**, Tuberculose multirésistante : à propos de 81 patients suivis dans un service de pneumologie en Côte d'Ivoire. *Revue de Pneumologie Clinique*, 2011. 67(2): p. 82-88.
- [105] **Aniked S. et al.**, Profil épidémiologique, clinique, et radiologique de la tuberculose multirésistante. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2012. 29: p. A203.
- [106] **Granich R.M. et al.**, Multidrug Resistance Among Persons With Tuberculosis in California, 1994-2003. *JAMA*, 2005. 293(22): p. 2732-2739.
- [107] **Misombo-Kalabela A. et al.**, Facteurs de risque de la tuberculose multi-résistante dans la ville de Kinshasa en République Démocratique du Congo. *Pan African Medical Journal*, 2016. 23(1).
- [108] **Cattamanchi A. et al.**, Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with isoniazid-monoresistant tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 2009. 48(2): p. 179-185.
- [109] **Al-Hajoj S. et al.**, Epidemiology of antituberculosis drug resistance in Saudi Arabia: findings of the first national survey. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2013. 57(5): p. 2161-2166.
- [110] **Loddenkemper R., D. Sagebiel, and A. Brendel**, Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 2002. 20(36 suppl): p. 66s-77s.

- [111] **Ferrara G. et al.**, Management of multidrug-resistant tuberculosis in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005. 9(5): p. 507-13.
- [112] **Dominguez-Castellano, A. et al.**, Factors associated with time to sputum smear conversion in active pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003. 7(5): p. 432-438.
- [113] **WHO**. Tuberculose et tabac, Nov 2009. disponible sur : https://www.who.int/tobacco/resources/publications/fact_sheet_set09/fr/
- [114] **Kolappan C. and P.G. Gopi**, Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *Thorax*, 2002. 57(11): p. 964-966.
- [115] **Alcaide J. et al.**, Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: A casecontrol study. *Tubercle and Lung Disease*, 1996. 77(2): p. 112-116.
- [116] **Masjedi M. et al.**, The effects of smoking on treatment outcome in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2017. 21(3): p. 351-356.
- [117] **Shibabaw A. et al.**, Time to sputum smear and culture conversions in multidrug resistant tuberculosis at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *PLOS ONE*, 2018. 13(6): p. e0198080.
- [118] **Mejri I. et al.**, Facteurs de risque de tuberculose multirésistante. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2015. 32: p. A233-A234.
- [119] **Wang P.D. and R.S. Lin**, Drug-resistant tuberculosis in Taipei, 1996-1999. *Am J Infect Control*, 2001. 29(1): p. 41-7.
- [120] **Lin Y. et al.**, Prise en charge diabète-tuberculose : guide des éléments essentiels pour une bonne pratique. Paris, France : Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, 2019.

- [121] **Harries A. et al.**, Diabète et tuberculose: problèmes de prise en charge par les programmes. *INT J TUBERC LUNG DIS*, 2015. 19(8): p. 879-886.
- [122] **Mdivani N. et al.**, High prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in Georgia. *International Journal of Infectious Diseases*, 2008. 12(6): p. 635-644.
- [123] **Mulisa G. et al.**, Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and associated risk factors in Oromia Region of Ethiopia. *International Journal of Infectious Diseases*, 2015. 39: p. 57-61.
- [124] **Liu Q. et al.**, Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Scientific Reports*, 2017. 7(1): p. 1090.



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 publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
الحمد لله العظيم



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



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 28

سنة : 2021

خطر العدوى من داء السل الرئوي (الحساس للأدوية، المقاوم للأدوية المتعددة)

دراسة الحالات التي تم جمعها بين عامي 2016 و 2019 بمركز علم الفيروسات والأمراض التعفننية والأستوائية في مستشفى محمد الخامس العسكري التعليمي بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2021/ /

من طرف

السيد ياسين أحتاق

المزاد في 28 أكتوبر 1993

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : السل الرئوي؛ السل المقاوم للأدوية المتعددة؛ سلبية فحص البلغم

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد خالد النيبى

أستاذ في الطب الباطني

مشرف

السيد عبد القادر لعنيريس

أستاذ في الصيدلة الغالبية

عضو

السيد جمال فتحي

أستاذ في الطب الباطني

عضو

السيدة منى معمر

أستاذة في الطب الباطني