

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2022

Thèse N° 033/22

PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE DANS LA PROVINCE D'EL HAJEB ENTRE 2018-2020 (à propos de 368 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/01/2022

PAR

Mr.EL HAMDAUI MAZEN

Né le 01 Décembre 1991 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Tuberculose pulmonaire - Mycobactérium du complex tuberculosis - Bacilloscopie - Épidémiologie

JURY

M. LHOUSSAIN LOUZI PRÉSIDENT
Professeur de Microbiologie

M. SBITI MOHAMMED RAPPORTEUR
Professeur Agrégé de Microbiologie

M. LAHMADI KHALID
Professeur Agrégé d'Immunologie

Mme. OUMOKHTAR BOUCHRA
Professeur Habilité de Microbiologie

} JUGES

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	3
LISTE DES TABLEAUX	5
LISTE DES FIGURES.....	6
INTRODUCTION.....	8
MATERIELS ET METHODES	11
I. MATERIEL D'ETUDE :	12
1) Type et période de l'étude :	12
2) Critère d'inclusion :	12
3) Critère d'exclusion :	12
4) Cadre et Lieu de l'étude :	13
II. METHODOLOGIE D'ETUDE :	20
1) Recueil des données :	20
2) Exploitation des données :	20
3) Aspects éthiques :	22
RESULTATS	23
I. Évolution du recrutement des cas par année.....	24
1) Incidence de la tuberculose toute forme :	24
2) Incidence de la tuberculose pulmonaire :	24
3) Répartition de la tuberculose selon la forme	27
II. Population affectée par la tuberculose pulmonaire	28
1) Répartition des cas de tuberculose pulmonaire selon le statut de la maladie...	28
2) Répartition de la tuberculose pulmonaire selon le sexe :	29
3) Répartition de la tuberculose pulmonaire en fonction de l'âge	30
4) Répartition des cas de la tuberculose pulmonaire selon l'origine	31

III. Répartition de la tuberculose pulmonaire selon le résultat de la confirmation microbiologique :	35
IV. RESULTATS DU TRAITEMENT	37
DISCUSSION	38
I. Rappels théoriques	39
1) Histoire de la tuberculose :	39
2) Epidémiologie.....	41
3) Agent pathogène :	45
4) Physiopathologie de la tuberculose :	57
5) Aspects cliniques.....	60
6) Diagnostic de la tuberculose :	63
7) Traitement :	90
II. Discussion des résultats épidémiologiques :	99
1) Incidence:.....	99
2) Age :	105
3) Sexe :	106
4) Origine géographique :	107
5) Confirmation Microbiologique :	108
6) Traitement :	109
7) Limites de l'étude :	110
CONCLUSION	111
RESUME	113
BIBLIOGRAPHIE.....	121

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénopathie
AEG	Altération de l'état général
AMI	Amikacine
ARN	Acide ribonucléique
BAAR	Bacille-acido-alcolo-resistant
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BK	Bacille de Koch
CDTMR	Centre de tuberculose et des maladies respiratoires
CEMOVIS	Cryo-Electron Microscopy of Vitreous Sections
CS	Centre de Santé
CYC	Cycloserine
ETB (E)	Ethambutol
ETH	Ethionamide
IDR	Intradermo-réaction
INF γ	Interferon Gamma
INH (I)	Isoniazide
ITL	Infection tuberculeuse Latente
KAN	Kanamycine
MGIT	Mycobacterial Growth Indicator Tube
MODS	Microscopic observation drug susceptibility
MTB	Mycobacterium Tuberculosis
MTC	Mycobacterium Tuberculosis Complex
MXF	Moxifloxacin
NGS	New GenomeSequencing
OFL	Ofloxacin
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAS	Acide para-amino salicylique
PCR	Polymérase Chain Réaction
PIT	Primo-infection tuberculeuse
PNLAT	Programme National de la Lutte antituberculeuse
PZA (A)	Pyrazinamide
RFB	Rifabutine
RH	Rifampicine-Isoniazide
RHZ	Rifampicine-Isoniazide-Pyrazinamide
RHZE	Rifampicine-Isoniazide-Pyrazinamide-Ethambutol
RIF (I)	Rifampicine
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise

STR	Streptomycine
TEP	Tuberculose extra-pulmonaire
TM	Tuberculose maladie
TP	Tuberculose pulmonaire
TPM-	Tuberculose pulmonaire à microscopie négative
TPM+	Tuberculose pulmonaire à microscopie positive
TTF	Tuberculose toutes formes
UICTMR	Unité internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
WGS	Whole Genome Sequencing

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Quantification des résultats de l'examen direct.....	21
Tableau 2: Incidence de la tuberculose toute forme.....	24
Tableau 3: Incidence de la tuberculose pulmonaire	25
Tableau 4: Répartition des cas de tuberculose selon la forme.....	27
Tableau 5: Distribution des cas de la tuberculose pulmonaire selon le statut de la maladie.....	28
Tableau 6: Répartition des cas de tuberculose pulmonaire selon le sexe.....	29
Tableau 7: Répartition des cas de tuberculose pulmonaire selon les tranches d'âge	30
Tableau 8: Distribution des cas de tuberculose pulmonaire selon l'origine géographique	31
Tableau 9: Répartition des patients tuberculeux dans la province d'El Hajeb	32
Tableau 10: Répartition des résultats des lames examinées au CDTMR El Hajeb.....	35
Tableau 11: Distribution de la tuberculose Pulmonaire selon le diagnostic microbiologique	35
Tableau 12: Résultat de traitement des cas de TB pulmonaire	37
Tableau 13: La tuberculose en quelques dates	41
Tableau 14: Classification des antituberculeux	91
Tableau 15: posologie des formes combinées des antituberculeux de première ligne chez l'adulte	92
Tableau 16: Spectre antibactérien des antituberculeux de première intention	92
Tableau 17: Schémas thérapeutiques préconisés pour le traitement de la tuberculose au Maroc	95
Tableau 18: Incidences régionales notifiées de la tuberculose au Maroc.....	100
Tableau 19: Incidence de la tuberculose dans certains pays d'Afrique et d'Asie	102
Tableau 20: Comparaison des tranches d'âge atteinte par la tuberculose.....	105
Tableau 21: Comparaison du sex-ratio selon la littérature	106
Tableau 22: Comparaison de l'origine géographique des patients tuberculeux selon la littérature	107
Tableau 23: Comparaison des taux de confirmation biologique selon la littérature	108
Tableau 24: Comparaison du taux de succès thérapeutique selon la littérature	109

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Carte de découpage régional du Maroc et de la région de Fès–Meknès	14
Figure 2: Carte de découpage communale de la province d'El Hajeb	15
Figure 3: Centre e diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires d'El Hajeb– 2021	17
Figure 4: Salle d'examen microscopique	18
Figure 5: Salle de radiographie thoracique	19
Figure 6: Dispositif GeneXpert MTB/RIF	19
Figure 7: Colonies de <i>M.tuberculosis</i> après culture en milieu solide Lownstein–Jensn.....	21
Figure 8: Evolution du nombre des cas de tuberculose pulmonaire	25
Figure 9: Evolution de l'incidence de la tuberculose pulmonaire entre 2018 et 2020	26
Figure 10: Répartition des cas de tuberculose selon la forme	27
Figure 11: Répartition des cas de tuberculose pulmonaire selon le statut de la maladie.....	28
Figure 12: Distribution de la tuberculose pulmonaire selon le sexe	29
Figure 13: Répartition de la tuberculose pulmonaire selon les tranches d'âge.....	30
Figure 14: Répartition des cas de tuberculose pulmonaire selon le l'origine des patients	31
Figure 15: Répartition des patients selon les communes de résidence.....	33
Figure 16: Distribution des cas de tuberculose pulmonaire sur la carte communale de la province d'El Hajeb.....	34
Figure 17: Distribution de la tuberculose pulmonaire selon le diagnostic microbiologique ...	36
Figure 18: Répartition des cas de tuberculose pulmonaire selon l'évolution sous traitement	37
Figure 19: Incidence de la tuberculose pulmonaire dans le monde	42
Figure 20: Répartition régionale de l'incidence notifiée de la tuberculose au Maroc.....	44
Figure 21: Représentation schématique de la classification des mycobactéries.....	46
Figure 22: Examen direct au microscope optique avec coloration de Ziehl Neelsen.....	48
Figure 23: Image Bacilles de Koch au microscope électronique à balayage après coloration digitale (15549X)	49
Figure 24: Structure de la paroi des mycobactéries.....	51
Figure 25: Carte génétique du chromosome H37RV du <i>M. tuberculosis</i>	54
Figure 26: Transmission interhumaine de la tuberculose pulmonaire.....	55
Figure 27: Cycle de vie du <i>M.tuberculosis</i>	57
Figure 28: Schéma résumant l'histoire naturelle de la tuberculose pulmonaire	59
Figure 29: Radiographie de thorax montrant une image cavitaire apicale gauche.....	64

Figure 30: Reconstruction coronale montrant une image cavitaire apicale droite et des images micronodulaires	65
Figure 31: Coupe scannographique axiale montrant une pneumonie tuberculeuse avec visualisation de la bronche de drainage.....	66
Figure 32: Technique de réalisation et de lecture de l'intradermoréaction à la tuberculine(63)	68
Figure 33: Aide à l'interprétation de l'intradermoréaction à la tuberculine chez l'adulte	68
Figure 34: Principe et techniques de réalisation des tests de quantification de l'interféron gamma	70
Figure 35: Schéma résumant les principes des tests de dépistage de la tuberculose	71
Figure 36: Technique de recueil des crachats.....	73
Figure 37: Morphologie des bacilles de tuberculose après coloration à l'auramine.....	74
Figure 38: Morphologie des bacilles de tuberculose après coloration de Ziehl Neelsen	75
Figure 39: Méthode de coloration à chaud de Ziehl–Neelsen	76
Figure 40: Colonies de <i>M.tuberculosis</i> après culture sur milieu de Lownstein–Jensen	78
Figure 41: Automate Bactec MGIT 960 et tube de culture en milieu liquide.....	79
Figure 42: Les étapes de réalisation du test GenXpert.....	81
Figure 43: Technique d'hybridation inverse sur bandelette	83
Figure 44: Microplaque Sensititre™ MYCOTB AST et technique d'utilisation.....	86
Figure 45: Schéma d'une microplaque Sensititre™ MYCOTB montrant les antibiotiques utilisés et leurs concentrations en µg/ml	87
Figure 46: Evolution des cas et de l'incidence de la tuberculose au Maroc entre 1990 et 2020	101
Figure 47: Répartition de l'incidence de la tuberculose dans les pays d'Asie	103
Figure 48: Répartition de l'incidence de la tuberculose en Europe	104

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse et contagieuse due à une mycobactérie du complexe tuberculosis (MTC). Cette maladie constitue un problème majeur de santé publique dans le monde. Elle touche tous les pays et toutes les tranches d'âge, mais c'est une maladie qui peut être prévenue et guérie.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la tuberculose est l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde. Parmi les maladies dues à un agent infectieux unique, la tuberculose est celle qui est à l'origine du plus grand nombre de décès(1).

A l'échelle mondiale, 10 millions de personnes ont contracté la tuberculose en 2019 : 5,6 millions d'hommes, 3,2 millions de femmes et 1,2 million d'enfants. La répartition des cas de tuberculose dans le monde est inégale. La région ayant enregistré le plus grand nombre de nouveaux cas en 2019 était celle de l'Asie du Sud-Est (44 % de tous les nouveaux cas), suivie de la région africaine (25 %) et de la région du Pacifique occidental (18 %)(1).

Au Maroc, malgré la gratuité de la prise en charge thérapeutique des patients et la généralisation de la couverture vaccinale par le vaccin bivalent Calmette et Guérin (BCG), la tuberculose demeure un problème de santé. En 2020 le nombre de cas enregistrés était de 29.018 cas, toutes formes confondues, correspondant à une incidence notifiée de 80 / 100.000 habitants. Bien que l'incidence estimée par l'OMS ait baissé 1990 et 2020 de 34%, cette baisse reste lente et en dessous des attentes nationales, tant les déterminants de la maladie sont multiples et se rapportent, essentiellement, aux conditions socio-économiques (2)(3).

Le poumon constitue la localisation la plus fréquente de la tuberculose. Ainsi, la tuberculose pulmonaire est la seule forme contagieuse de la maladie. Les signes cliniques ne sont pas spécifiques, mais, habituellement, les images radiologiques sont évocatrices, d'une autre part, le diagnostic est surtout bactériologique.(4)

Les méthodes bactériologiques classiques sont l'examen direct des expectorations ou la culture. Celle-ci reste le Gold standard du diagnostic bactériologique. Des tests innovants utilisant les techniques de biologie moléculaire ont permis d'améliorer le diagnostic de tuberculose en termes de sensibilité et surtout de rapidité.(5)

Le traitement antituberculeux est bien codifié. Cependant, les souches résistantes constituent un défi majeur pour la prise en charge de cette maladie.(6)

L'objectif de notre présent travail est de dresser un profil épidémiologique de la tuberculose pulmonaire dans la province d'El Hajeb, ainsi qu'à comparer les résultats retrouvés avec les données nationales et celles de la littérature, durant une période de trois années 2018, 2019 et 2020.

MATERIELS ET METHODES

I. MATERIEL D'ETUDE :

1) Type et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive des cas de tuberculose pulmonaire suivis au niveau du centre de Diagnostic de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires (CDTMR) de la ville d'El Hajeb, et ce durant une période de trois ans (Janvier 2018– Décembre 2020).

2) Critère d'inclusion :

- Tous les cas de tuberculose pulmonaire diagnostiqués au niveau du CDTMR de la ville d'El Hajeb.
- Patients pris en charge au niveau du CDTMR mais perdus de vue.
- Tous les patients inclus dans notre étude ont bénéficié d'un bilan microbiologique permettant de retenir le diagnostic de tuberculose pulmonaire, ainsi qu'un éventuel suivi et évaluation sous traitement.

3) Critère d'exclusion :

Ils étaient simplistes et clairs, étant donné qu'ils étaient déduits des critères d'inclusion :

- Tous les patients non pris en charge au niveau du CDTMR de la ville d'El Hajeb.
- Patients atteints de tuberculose pulmonaire associée à une autre forme clinique de la TB.
- Patients atteints d'autres formes cliniques de tuberculose (Tuberculose extra-pulmonaire).
- Toutes données inexploitable.

4) Cadre et Lieu de l'étude :

- **Monographie de la province d'El Hajeb :**

La province d'El Hajeb appartient à la région de Fès-Meknès, elle est située au Centre Nord du royaume et s'étend sur une superficie de 2209 km², soit respectivement 5,5% et 0,3% de celle de la région et du pays. (Figure 1)

Elle est limitée au nord par la wilaya de Meknès, à l'est par la province de Sefrou et la wilaya de Fès, au sud par les provinces d'Ifrane et Khenifra et à l'ouest par la province de Khemissate. (Figure 1 et 2)

Démographiquement, la province compte 246 407 habitants (selon le dernier recensement de 2014) dont 121 214 habitants dans le milieu urbain et 125 193 dans le milieu rural.

L'urbanisation dans la province d'El Hajeb est de l'ordre de 49,3%, tandis que 50,7% de la population réside dans le milieu rural.

Au niveau communal, la ville d'El Hajeb est la plus peuplée avec 35 282 habitants, suivie des communes urbaines de Ain Taoujdate et de Sbaa Ayoun avec respectivement 28 288 et 26 277 habitants, tandis que la commune de Ait Boubidmane représente la commune rurale qui compte le plus d'habitants avec 19 501. Les communes les moins peuplées sont les communes rurales de Ait Ouikhalfen, Tamchachate et celle de Ait Naamane avec respectivement 3836, 3849 et 6307 habitants.

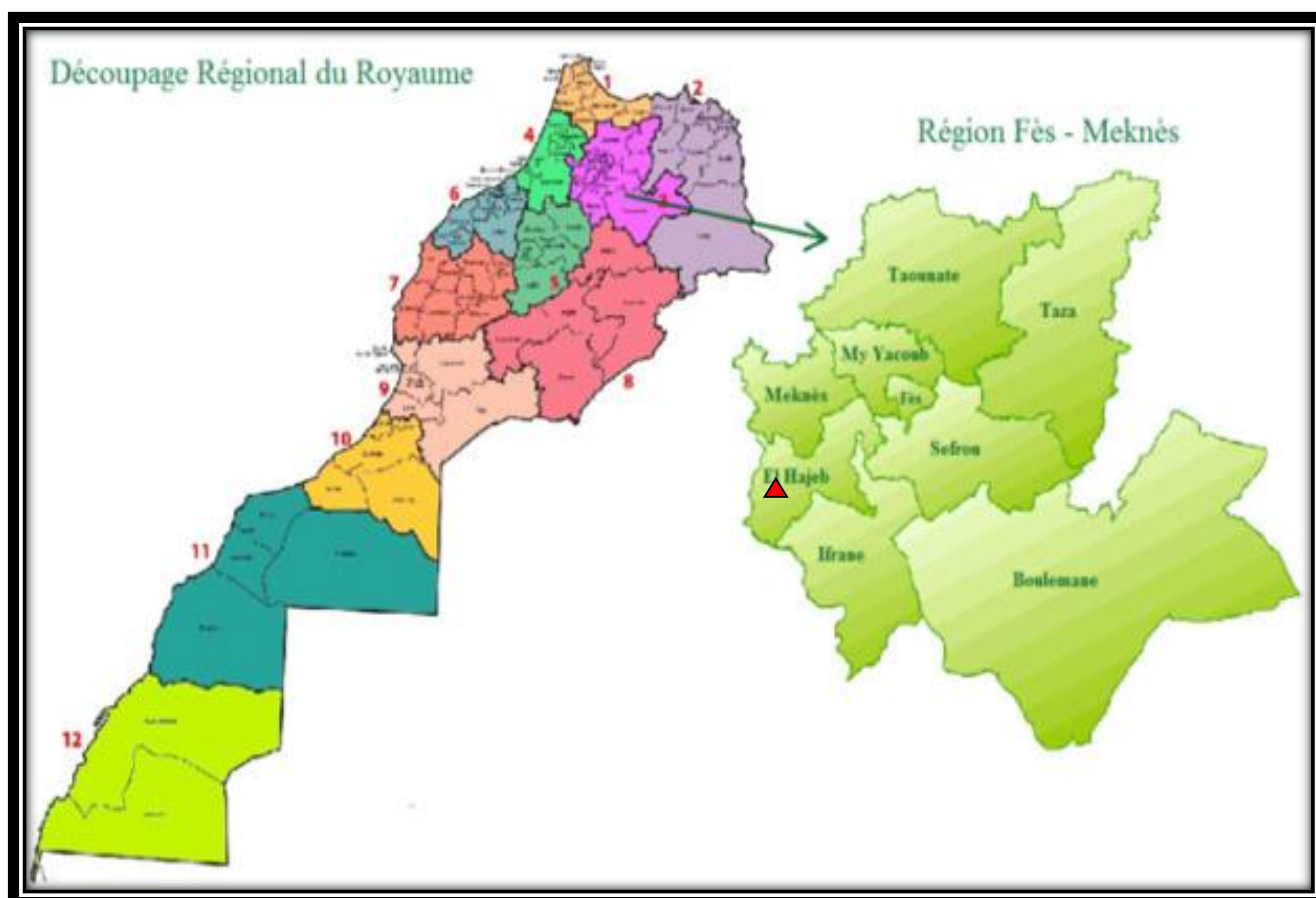


Figure 1: Carte de découpage régional du Maroc et de la région de Fès-Meknès (7)

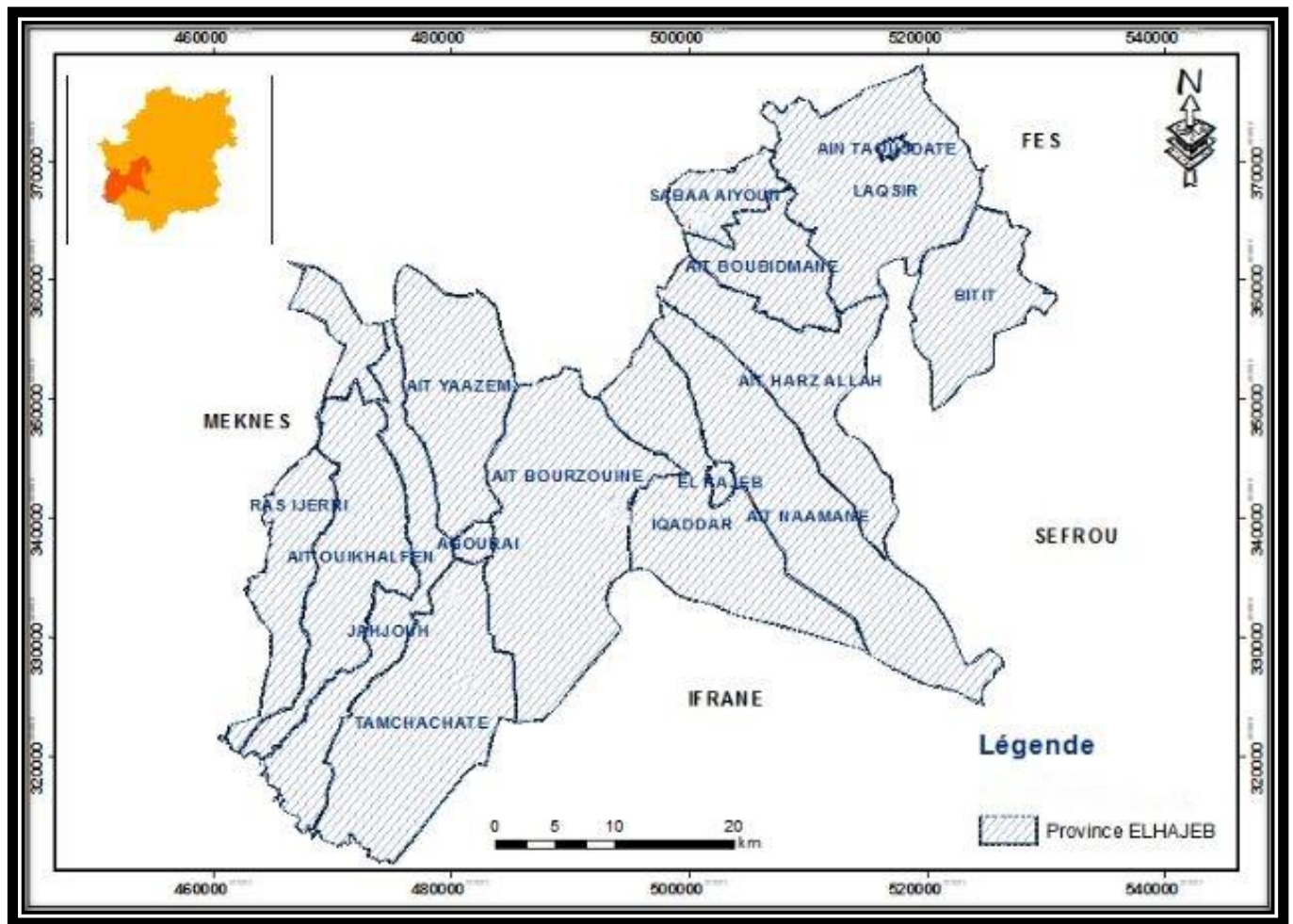


Figure 2: Carte de découpage communale de la province d'El Hajeb (7)

▪ Offre de soins :

Le réseau hospitalier public dans la province d'El Hajeb selon la situation de l'année 2014 est doté de :

- Hôpital provincial Moulay El Hassan avec une capacité de 56 lits et un personnel médical composé de 5 médecins généralistes et 10 médecins spécialistes.
- 5 centres de santé urbains dont 3 avec une capacité litière.
- 12 centres de santé communaux ruraux dont 8 avec une capacité litière.
- 7 dispensaires ruraux.
- 1 Centre de Diagnostic de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires(CDTMR).

▪ Centre de Diagnostic de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires :

Le CDTMR d'El Hajeb est chargé du diagnostic, traitement et du suivi des patients tuberculeux.(Figure 3)

Les fonctions sont assurés dans cet établissement par :

- Un médecin pneumo–phtysiologue, médecin Chef du CDTMR.
- Un infirmier
- Un technicien de laboratoire
- Une animatrice du programme de lutte antituberculeuse.



Figure 3: Centre e diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires d’El Hajeb–2021

Ce centre fondé en 2016 est doté d'une salle d'attente, une salle de consultation, une salle pour examens microbiologiques.(Figure 4)

En 2020, la structure a été équipée d'un Pulmoscan (Radiographie numérique à cabine radio- protectrice) (Figure 5), et d'un dispositif Gene Xpert MTB/RIF (Figure 6)



Figure 4: Salle d'examen microscopique



Figure 5: Salle de radiographie thoracique

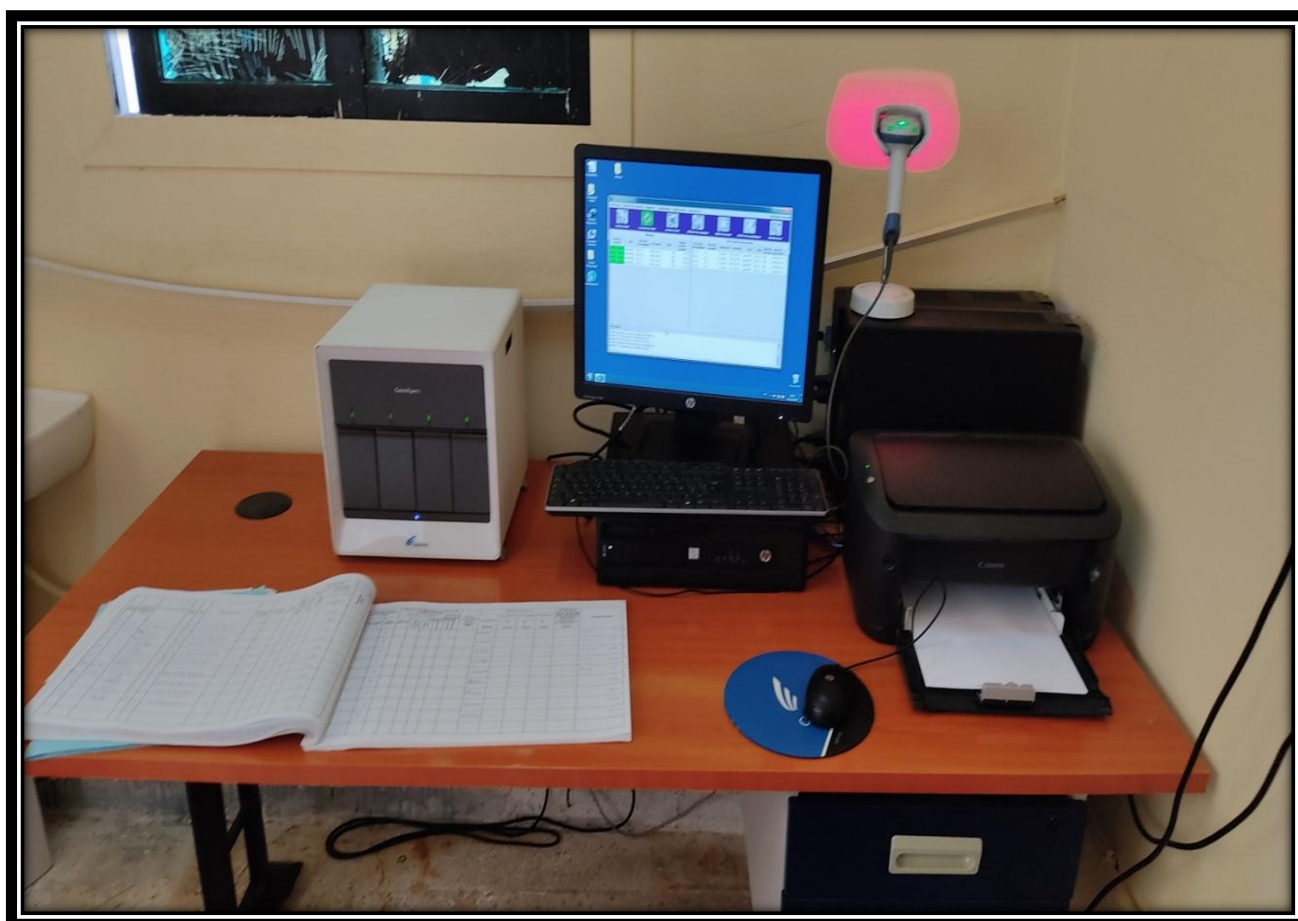


Figure 6: Dispositif GeneXpert MTB/RIF

II. METHODOLOGIE D'ETUDE :

1) Recueil des données :

Les données ont été obtenues à partir de la base de données informatisée du CDTMR de la ville d'El Hajeb concernant les patients atteints de la tuberculose.

Les principales variables collectées et analysées sont : l'âge, le sexe, l'origine, les critères diagnostiques microbiologiques et le résultat du traitement. Elles ont été colligées sur une fiche d'exploitation (Annexe 1).

2) Exploitation des données :

A. Recueil et traitement des prélèvements :

Les échantillons respiratoires (Expectorations) ont été recueillis au sein du CDTMR d'El Hajeb dans des récipients stériles 3 jours de suite, le matin à jeun, après brossage des dents et rinçage de la bouche à l'eau.

Afin d'éliminer toute flore commensale préalablement à l'ensemencement des prélèvements. On réalise une décontamination du prélèvement. La méthode de décontamination utilisée dans notre étude est celle au lauryl sulfate de sodium (méthode de Tacquet-Tison). Cette méthode fait intervenir une étape de décontamination-fluidification de l'échantillon, permettant d'éliminer les bactéries de la flore contaminante, car les mycobactéries sont sensibles à l'action de ces produits. Cette étape est suivie d'une neutralisation puis d'une centrifugation. Le culot de centrifugation est alors ensemencé et servira également pour le diagnostic rapide direct par examen microscopique.

B. Examen direct :

Il a été réalisé pour chaque prélèvement une coloration de Ziehl-Neelsen. Les résultats de l'examen direct ont été quantifiés avec la Codification OMS/UICTMR* (UICTMR : union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires) (Tableau 1)

Tableau 1: Quantification des résultats de l'examen direct

Interprétation	Nombre de BAAR
Examen négatif	< 1 Bacille/ 100 champs
Examen à confirmer	1-9 Bacilles/ 100 champs
Examen positif (+)	10- 99 Bacilles / 100 champs
Examen positif (++)	1- 10 Bacilles / 1 champ
Examen fortement positif (+++)	>10 Bacilles / 1 champ

C. Mise en culture

Tous les prélèvements ont étéensemencés sur milieu solide de type LOWENSTEIN-JENSEN. (Figure 7)

**Figure 7:Colonies de *M.tuberculosis* après culture en milieu solide Lownstein-Jensn**

D. Analyse statistique

Les données ont été traitées avec le logiciel Microsoft Excel version 2016.

Les paramètres quantitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage et moyenne.

❖ Définition des paramètres microbiologiques :

TPM (0) :Tuberculose pulmonaire à microscopie négative et culture positive.

TPM (+) :Tuberculose pulmonaire à microscopie positive.

❖ Définition des paramètres thérapeutiques :

Tous les patients inclus dans notre étude ont suivi le protocole thérapeutique recommandé par le programme national de la lutte antituberculeuse.

Guérison :

Un patient atteint de tuberculose pulmonaire qui présente des résultats microbiologiques négatifs au cours du dernier mois de traitement et au moins une fois auparavant.

Traitement inachevé :

Le patient tuberculeux n'a pas terminé le traitement, soit parce qu'il a été perdu de vue soit en l'absence de preuve de confirmation de la guérison.

Échec du traitement :

Le patient tuberculeux continue de présenter des résultats positifs après cinq mois de traitement ou plus.

3) Aspects éthiques :

Le recueil des données a été effectué avec l'autorisation de la délégation provinciale et du médecin chef du CDTMR ainsi que dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

RESULTATS

I. Évolution du recrutement des cas par année

1) Incidence de la tuberculose toute forme :

Durant la période s'étendant entre Janvier 2018 et Décembre 2020, 633 cas de tuberculose toutes formes (TTF) ont été enregistrés dans la province d'El Hajeb, avec une incidence moyenne de 80 par 100 000 habitants/an. (Tableau 2)

Tableau 2: Incidence de la tuberculose toute forme

Année	Cas de Tuberculose toutes formes	Population soumise au risque(7)	Incidence par 100 000 Hab.
2018	211	257923	81
2019	206	260846	79
2020	216	263755	81

2) Incidence de la tuberculose pulmonaire :

Durant les 3 années de notre étude, 368 cas de tuberculose pulmonaire ont été déclarés au CDTMR d'El Hajeb. (Tableau 3)

L'étude de l'évolution des cas de tuberculose pulmonaire montre une baisse de l'effectif entre 2018 et 2019 suivis d'une augmentation en 2020. (Figure 8)

Tableau 3: Incidence de la tuberculose pulmonaire

Année	Cas de Tuberculose pulmonaire	Population soumise au risque(7)	Incidence par 100 000 Hab.
2018	124	257923	46
2019	114	260846	42
2020	130	263755	49

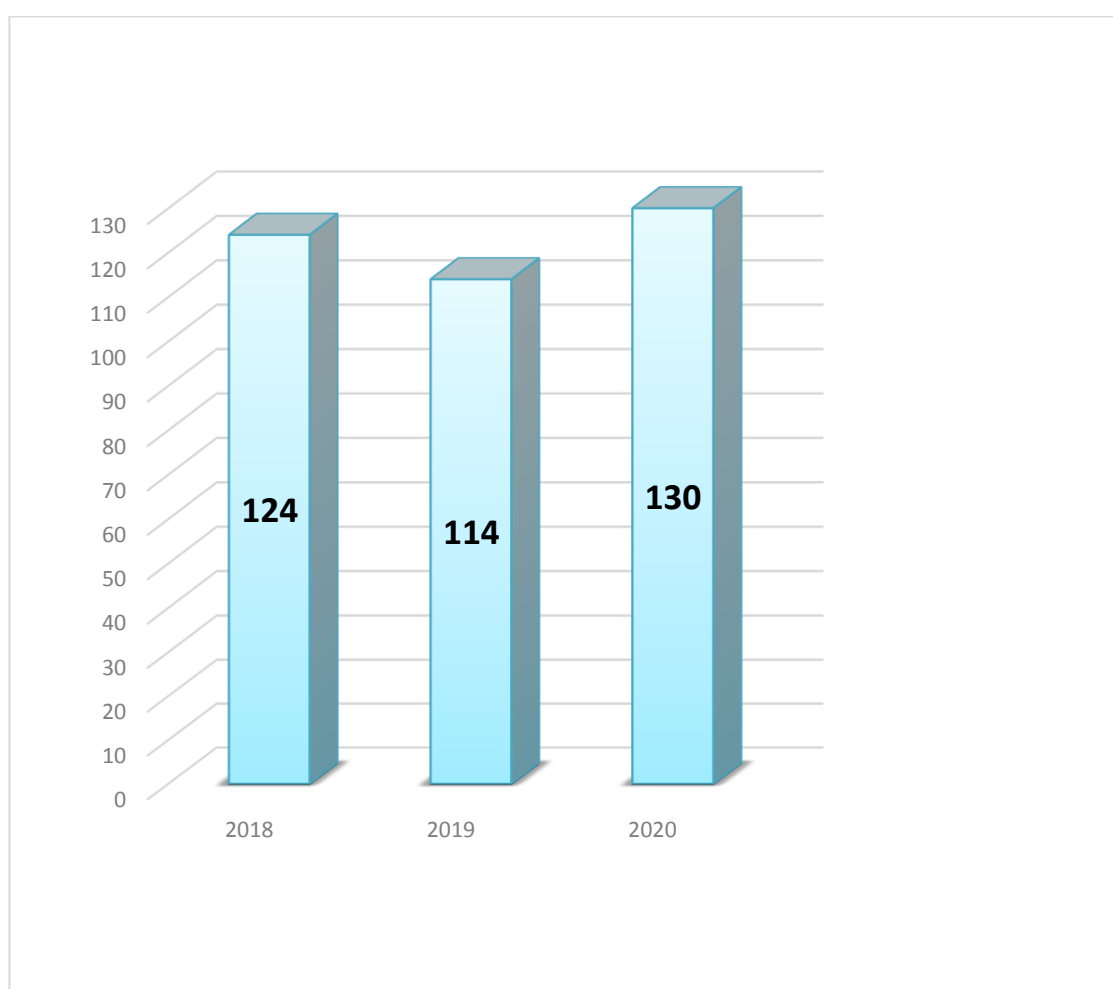


Figure 8: Evolution du nombre des cas de tuberculose pulmonaire

L'incidence de la tuberculose pulmonaire au sein de la province d'El Hajeb entre 2018 et 2020 n'a pas dépassé 50 cas pour 100 000 habitants/an avec 49 comme plus haute incidence comptant pour l'année 2020 et 42 comme plus basse incidence pour l'année 2019. (Tableau 2) (Figure 9).

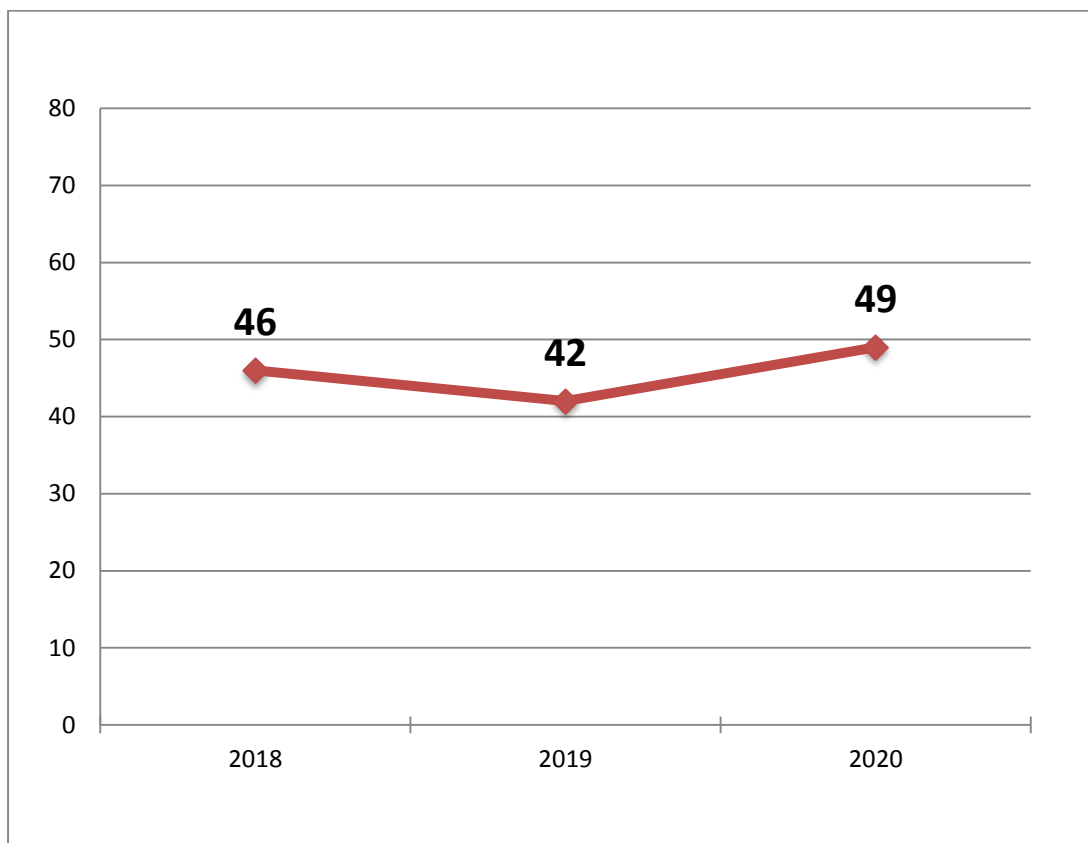


Figure 9: Evolution de l'incidence de la tuberculose pulmonaire entre 2018 et 2020

3) Répartition de la tuberculose selon la forme

Durant notre période d'étude, 633 cas de TTF ont été enregistrés dont 265 patients (42% des cas) atteints de tuberculose extra-pulmonaire (TEP) et 368 (58% des cas) de tuberculose pulmonaire.(Tableau 4) (Figure 10)

Tableau 4: Répartition des cas de tuberculose selon la forme

Année	Cas de tuberculose toute formes	Cas de tuberculose pulmonaire	Cas de tuberculose extra-pulmonaire
2018	211	124	87
2019	206	114	92
2020	216	130	86
Total	633	368	265
Fréquence(%)	100%	58%	42%

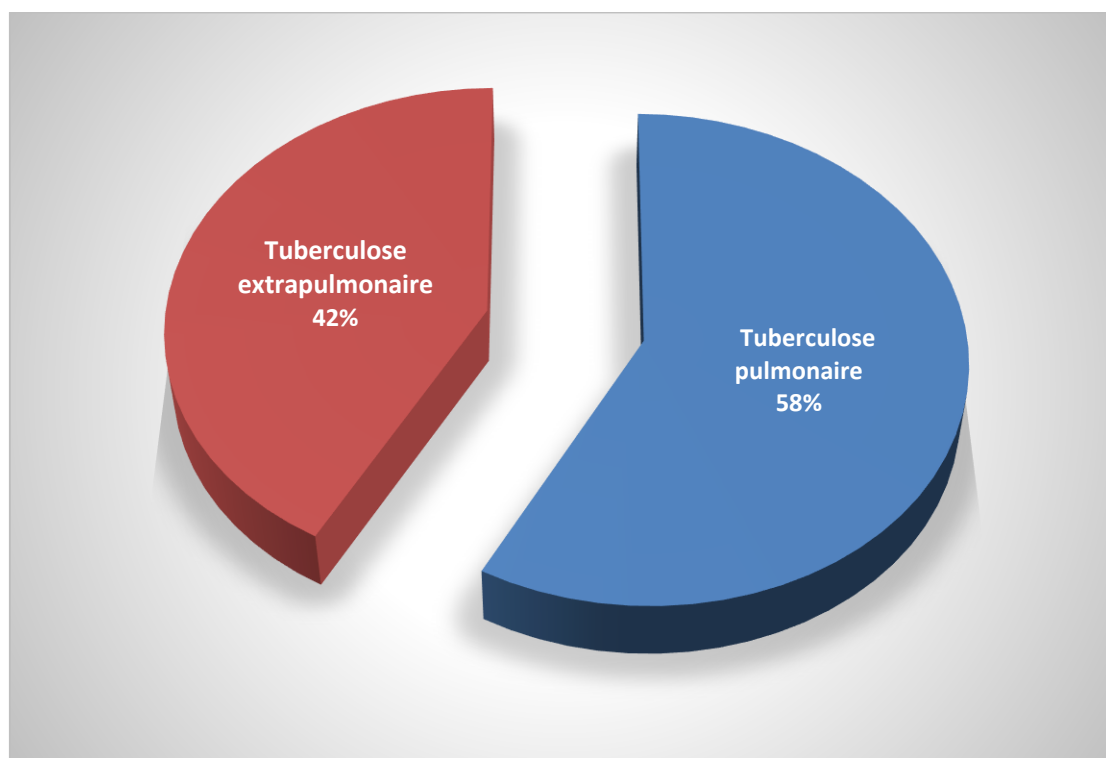


Figure 10: Répartition des cas de tuberculose selon la forme

II. Population affectée par la tuberculose pulmonaire

1) Répartition des cas de tuberculose pulmonaire selon le statut de la maladie

Durant la période d'étude 368 patients atteints de tuberculose pulmonaire ont été enregistrés, dont 361 nouveaux cas et 7 cas de retraitement (Tableau 5)(Figure 11).

Tableau 5: Distribution des cas de la tuberculose pulmonaire selon le statut de la maladie

Années	Total des cas	Nouveaux cas	Retraitement
2018	124	121	4
2019	114	110	3
2020	130	130	0
Total	368	361	7

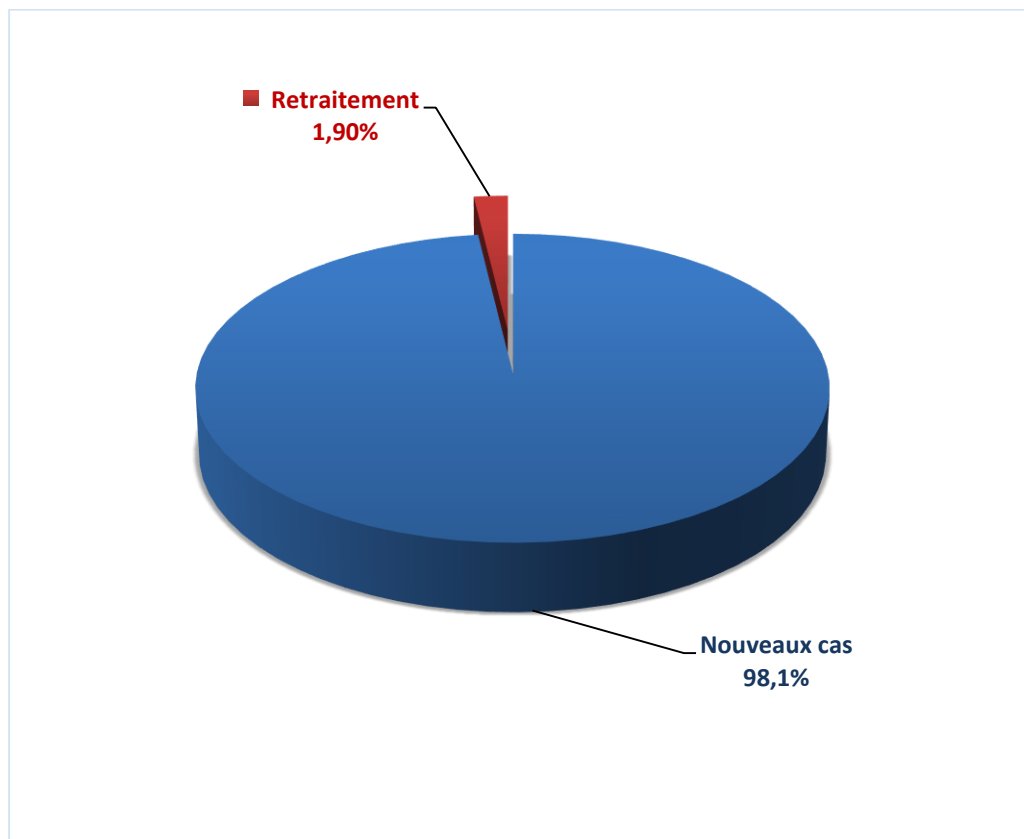


Figure 11: Répartition des cas de tuberculose pulmonaire selon le statut de la maladie

2) Répartition de la tuberculose pulmonaire selon le sexe :

Dans notre étude, on note une nette prédominance du sexe masculin avec un pourcentage de 77% pour les hommes et 23 % pour les femmes.

Le sex-ratio homme/femme était de 3,3 en faveur du sexe masculin.(Tableau 6) (Figure 12)

Tableau 6: Repartition des cas de tuberculose pulmonaire selon le sexe

Année	Masculin	Féminin	Sex-ratio (H/F)
2018	97	27	3,5
2019	96	19	5
2020	91	38	2,3
Total	284	84	3,3
Fréquence	77%	23%	

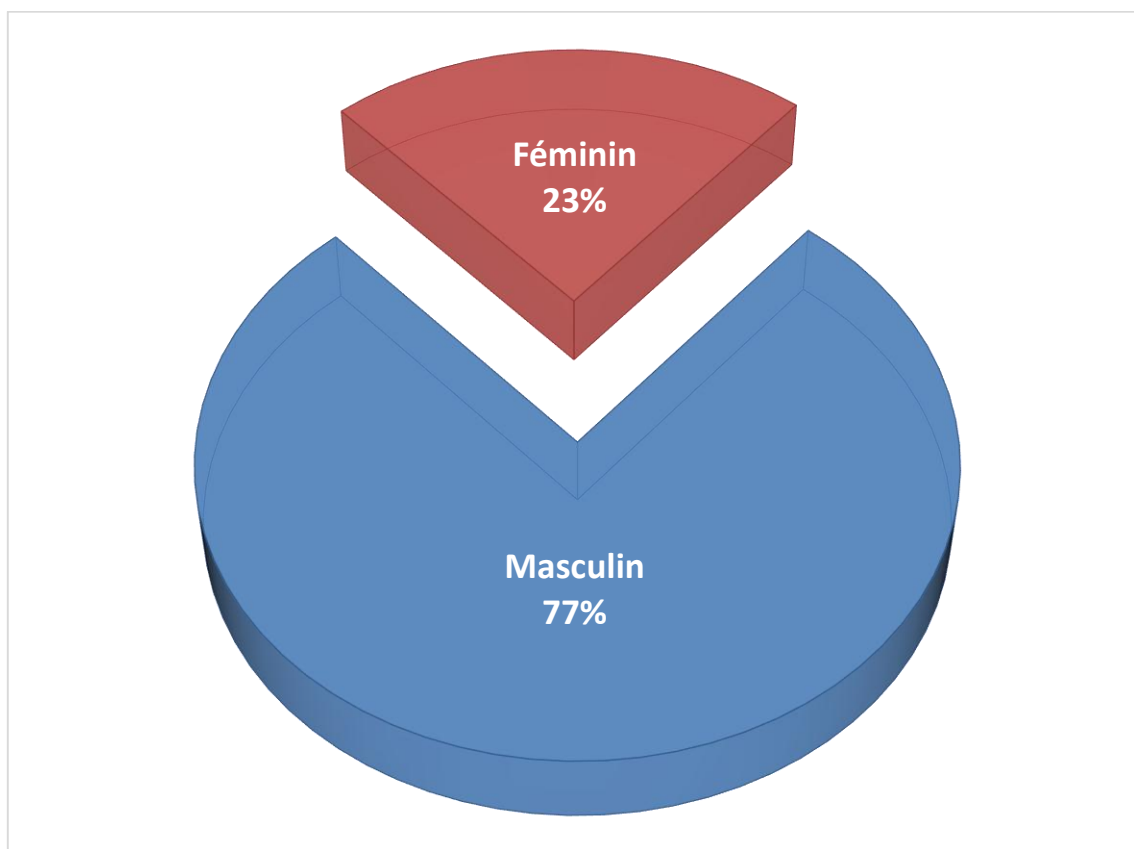


Figure 12: Distribution de la tuberculose pulmonaire selon le sexe

3) Répartition de la tuberculose pulmonaire en fonction de l'âge

Dans notre étude, on a retrouvé une moyenne d'âge de 35,93 ans avec des âges extrêmes de 2 ans et 87 ans.

Les sujets jeunes sont les plus touchés par la tuberculose pulmonaire, 71 % des cas correspondent à la tranche d'âge comprise entre 15 et 44 ans alors que le tranche d'âge la moins touchée et celle des enfants de moins de 14 ans avec 3%.

Concernant les sujets âgés la fréquence était de 11 % (Tableau 7) (Figure 13).

Tableau 7: Répartition des cas de tuberculose pulmonaire selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	0-4	10-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	+65
Nombre de cas	7	4	106	92	55	44	27	33
Fréquence	2%	1%	29%	25%	15%	12%	7%	9%

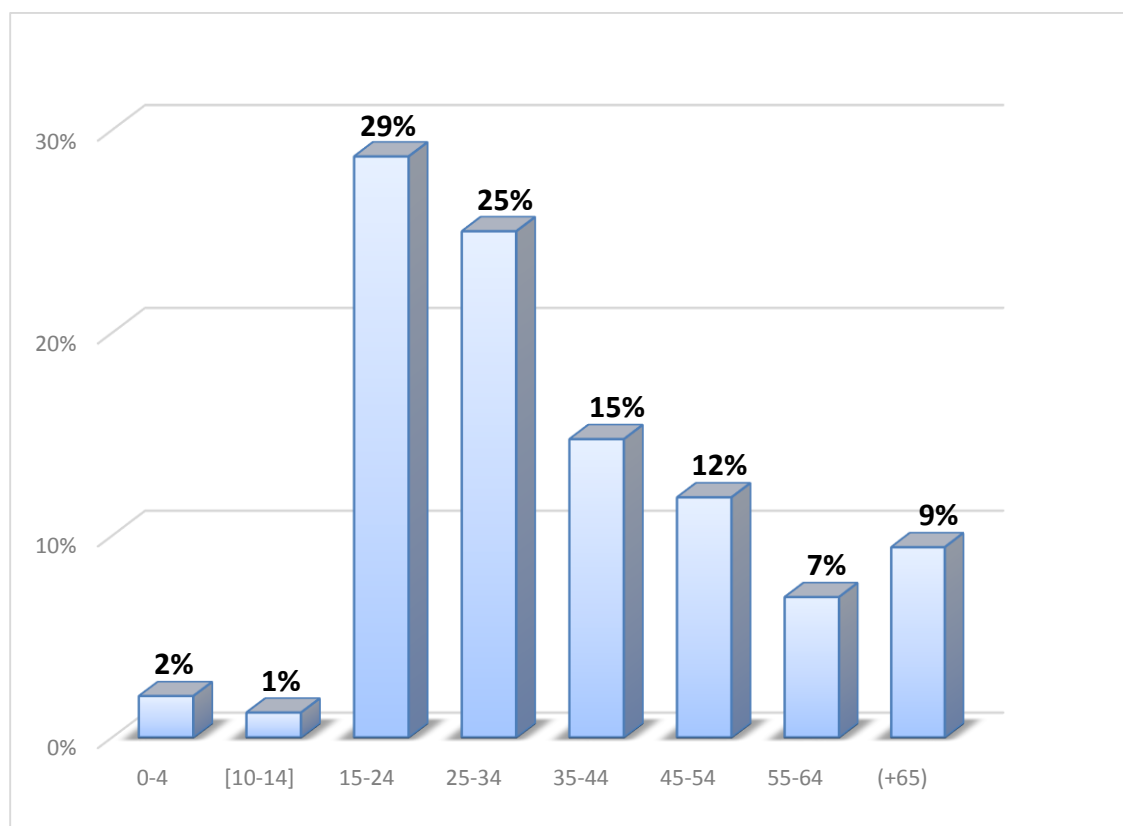


Figure 13: Répartition de la tuberculose pulmonaire selon les tranches d'âge

4) Répartition des cas de la tuberculose pulmonaire selon l'origine

Dans notre étude, on nte une légère prédominance des patients résidants dans le milieu rural avec 56% des cas contre 44% des cas provenant des centres urbains.

(Tableau 8) (Figure 14).

Tableau 8: Distribution des cas de tuberculose pulmonaire selon l'origine géographique

	Urbain	Rural
Nombre	162	206
Fréquence	44%	56%

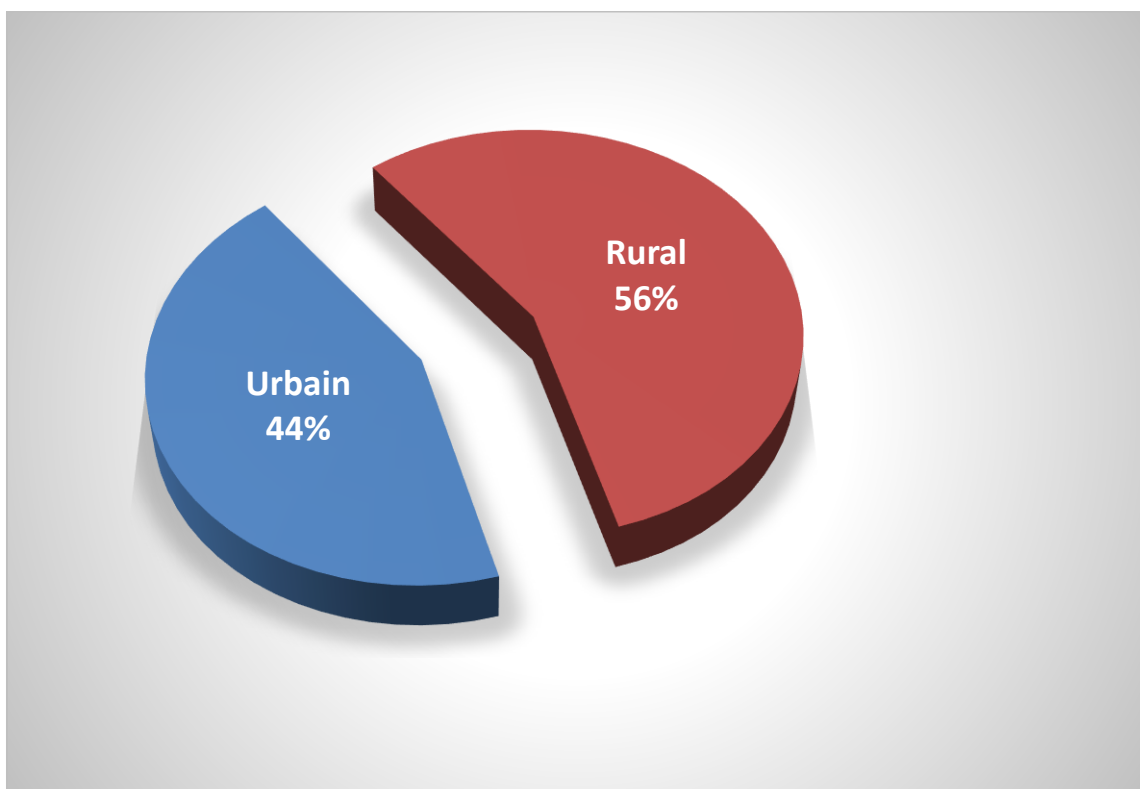


Figure 14: Répartition des cas de tuberculose pulmonaire selon le l'origine des patients

Les patients inclus dans notre étude étaient répartis sur toute les communes de la province d'El Hajeb.

La commune de Taoujdate étaient la plus représentée avec 102 cas soit 27,7%, suivis de celle de Ait Boubidmane avec 95 cas soit 25,8%. Ces deux localités dépassent la moitié des cas de toute la province.

La commune la moins touchée était la commune de Btit avec seulement un cas enregistré.(Tableau 9) (Figure 15 et 16)

Tableau 9: Répartition des patients tuberculeux dans la province d'El Hajeb

Commune	Nombre de Cas	Fréquence
TaoujDate	102	27,7%
Ait Boubidmane	95	25,8%
Hajeb	48	13,0%
Agouray	47	12,8%
Sebt Jahjouh	22	6,0%
Rass Jerry	11	3,0%
Sbaayoune	11	3,0%
Ait Naamane	7	1,9%
Ait Harzelleh	7	1,9%
Tamchachate	3	0,8%
Iqaddar	3	0,8%
Ait Yaazem	3	0,8%
Ait Ouikhalfen	3	0,8%
Ait Bourzouine	3	0,8%
Lkssir	2	0,5%
Btit	1	0,3%

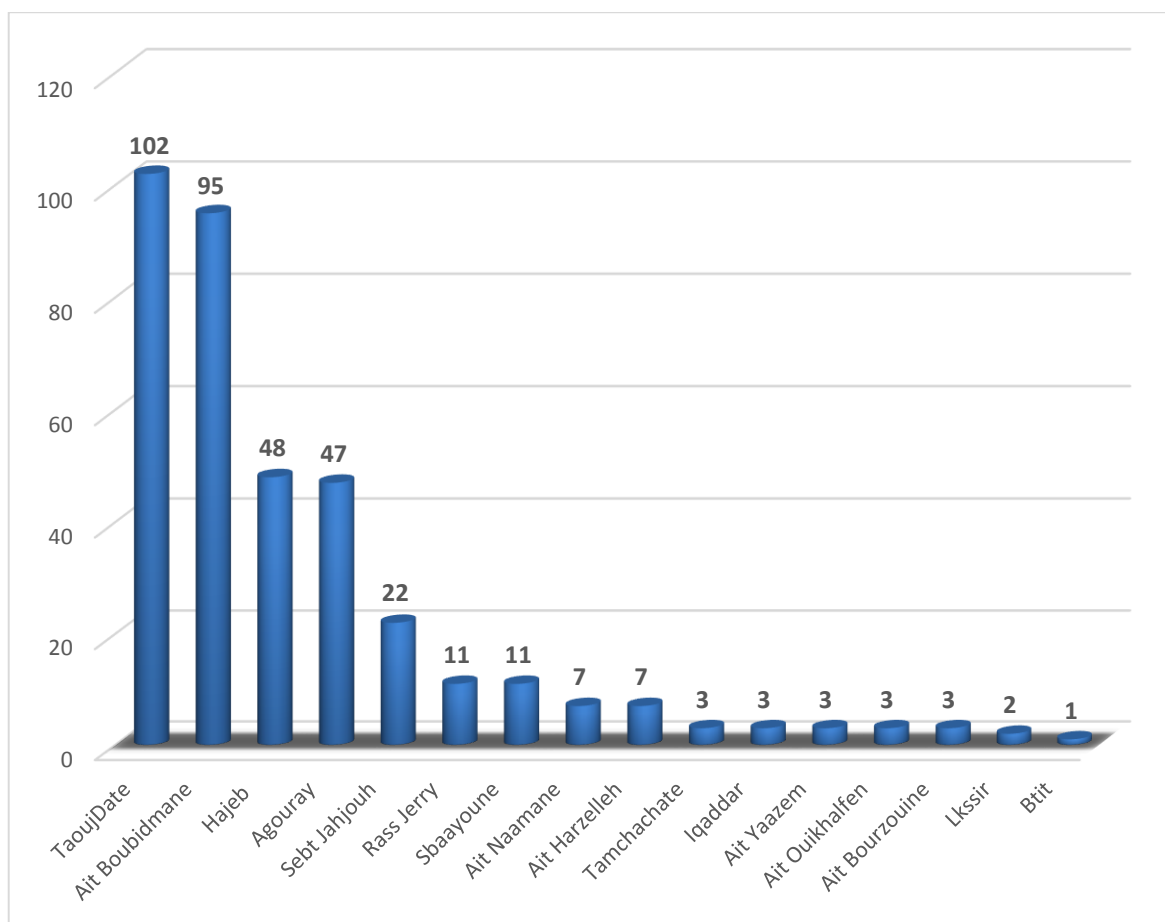


Figure 15: Répartition des patients selon les communes de résidence

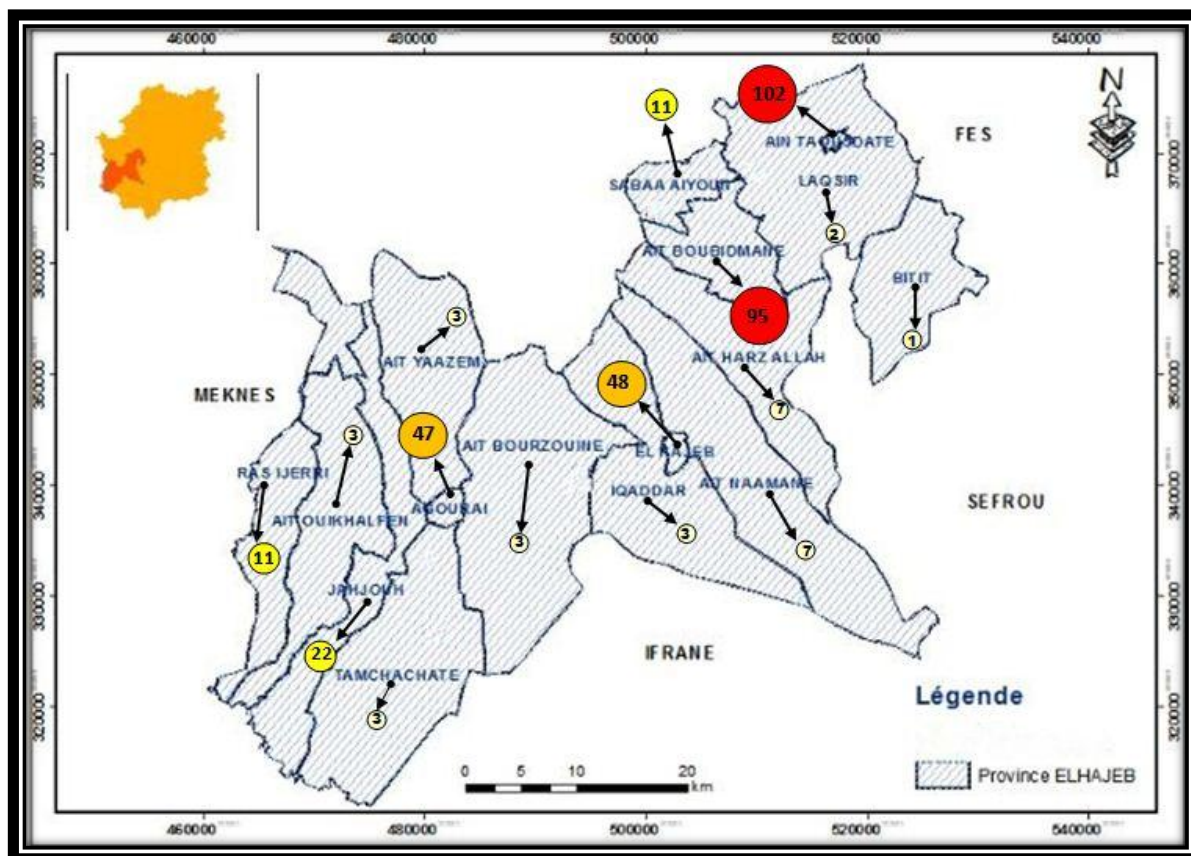


Figure 16: Distribution des cas de tuberculose pulmonaire sur la carte communale de la province d'El Hajeb

III. Répartition de la tuberculose pulmonaire selon le résultat de la confirmation microbiologique :

Entre 2018 et 2020, et dans le cadre des activités de dépistages de diagnostiques et de suivis, 12887 lames ont été examinées par le laboratoire du CDTMR d'El Hajeb, dont 1031 lames positives avec un taux de positivité de 8%. (Tableau 10)

Tableau 10: Répartition des résultats des lames examinées au CDTMR El Hajeb

Lames examinées	Lames positives	Taux de positivité
12887	1031	8%

En ce qui concerne les cas de tuberculose pulmonaire, notre étude a trouvé que la forme contagieuse (TPM+) est la forme la plus fréquente chez les cas déclarés dans la province d'El Hajeb avec 89 %, contre 11 % des cas de (TPM 0). (Tableau 11) (Figure 17).

Tableau 11: Distribution de la tuberculose Pulmonaire selon le diagnostic microbiologique

Type de Diagnostic	TPM 0	TPM +
Nombre	40	328
Fréquence	11%	89%

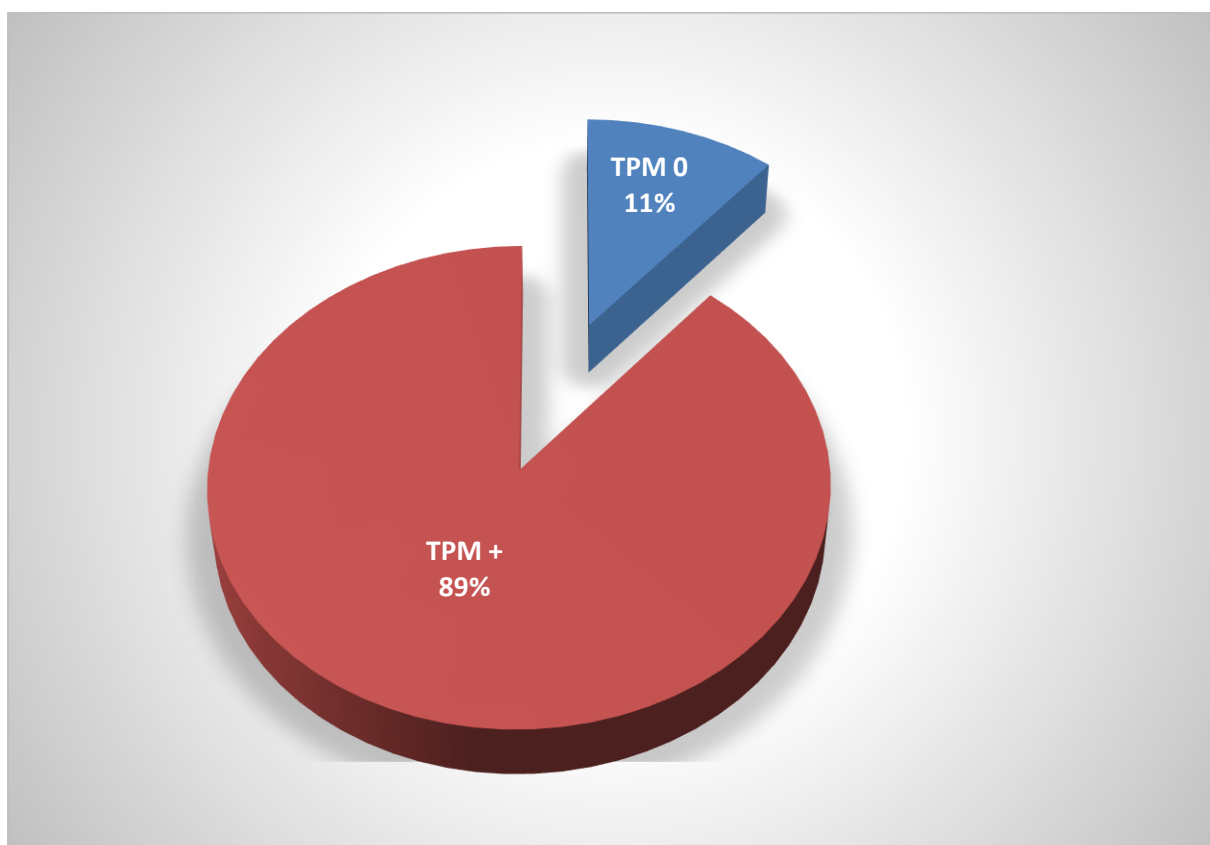


Figure 17: Distribution de la tuberculose pulmonaire selon le diagnostic microbiologique

IV. RESULTATS DU TRAITEMENT

Parmi les 368 patients pris en charge par le CDTMR de la ville d’El Hajeb entre 2018 et 2020, 322 malades ont été déclarés guéris (soit 87%), 39 ont été perdus de vue (soit 11%) et on a noté 7 cas d’échec thérapeutique (soit 2%).(Tableau 12) (Figure18)

Tableau 12: Résultat de traitement des cas de TB pulmonaire

	Patients déclarés guéris	Traitement inachevé	Echec du traitement
Nombre	322	39	7
Fréquence	87%	11%	2%

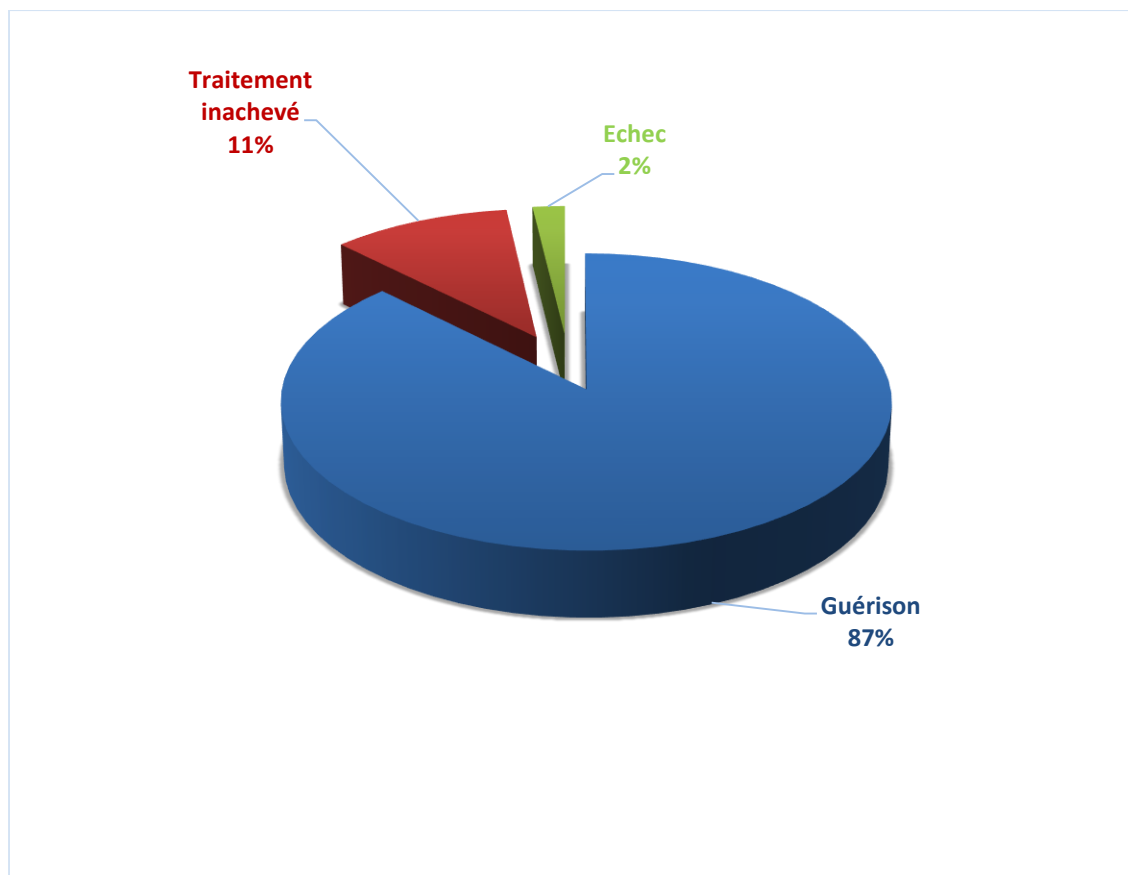


Figure 18: Répartition des cas de tuberculose pulmonaire selon l'évolution sous traitement

DISCUSSION

I. Rappels théoriques

1) Histoire de la tuberculose :

Les origines de la tuberculose semblent remonter à celle du genre humain et de la vie en société. Peste blanche, scrofule, écrouelles, consommation, milliaire, mal de pott, autant de noms resurgissent épisodiquement au cours de l'histoire. En effet des études ont été menées sur des lésions tuberculeuses trouvées sur des fragments d'os de momies égyptiennes témoignant des ravages qu'elle causait déjà entre 5000 et 3000 ans avant J-C(8)(9).

Initialement appelée « phtisie » par les grecs, qui veut dire consommation, il faudra attendre le 18^{ème} et le 19^{ème} siècle avec les travaux de Gaspard Laurent Bayle (1774-1816) et du médecin allemand Johann Lucas Schonlein pour qu'elle soit renommée « tuberculose » parce dernier en 1834. En 1865, Jean-Antoine Villemin suspecte la nature microbienne de la tuberculose en reproduisant une infection analogue à la phtisie sur des lapins et des cochons d'Inde, et ce, après les avoir inoculés avec un homogénat préparé à partir de lésions tuberculeuses(10)(11).

En Mars 1882, Robert Koch annonce la découverte de l'agent pathogène de la tuberculose appelé bacille de Koch. Cette découverte a été rejetée par le monde scientifique, dans un premier temps, avant d'être acceptée mondialement. En 1905, il reçoit le prix Nobel de médecine et de physiologie pour ses recherches scientifiques(12)(13).

L'arrivée de la technique de radiographie grâce à la découverte des rayons X par Wilhelm Röntgen en 1896, permettra à Bouchard en 1897 de décrire les premières applications de cette nouvelle technologie dans la tuberculose pulmonaire la rendant ainsi indispensable au diagnostic et au suivi des patients tuberculeux(13).

Les avancées déterminantes de la bactériologie qui s'en suivront feront d'elle une science de plus en plus fiable. En 1907, le test intradermique de sensibilité à la tuberculine est mis au point par le médecin français Charles Mantoux (test qui portera son nom) à partir du travail de Robert Koch et de Clemens Von Pirquet.

C'est en cette même année que commence le projet de recherche d'Albert Calmette et Camille Guérin à l'institut Pasteur de Paris, et qui auront besoin de 13 années pour mettre au point le premier vaccin contre la tuberculose (BCG) , se généralisant ensuite à partir de 1921 vers toute l'Europe(14)(15).

Un nouveau défi se dresse alors dans la lutte contre la tuberculose, la découverte d'un traitement. C'est dans ce sens que plusieurs études ont été menées avec des antibiotiques très réputés et souvent utilisés contre les maladies infectieuses comme la pénicilline et les sulfamides, mais sans effets sur *M.tuberculosis*. En 1944, Selman Abraham Waksman découvre la streptomycine à partir d'une souche de *streptomyces griseus* et démontre sa bonne activité sur le *M.tuberculosis* in vitro. C'est ainsi que l'on observera les premières guérisons de la miliaire et de la méningite tuberculeuse au prix souvent de surdités et de séquelles neurologiques. L'arrivée de l'isoniazide en 1952 suivie de toute une série de nouveaux antibiotiques comme l'éthambutamol en 1961 et la rifampicine en 1965 va progressivement s'accompagner de progrès dans lutte contre ce fléau(15)(16).

La fin du XXème siècle a vu aussi l'émergence de souche de MTB résistants à plusieurs antibiotiques. C'est dans ces circonstances qu'en 1993 l'OMS a déclaré la tuberculose une «Urgence Mondiale ». Par ailleurs, la détermination de la séquence complète du génome de MTB en 1998, a stimulé la recherche de nouveaux abords thérapeutique notamment le développement de nouveaux vaccins et traitements.(17)

Tableau 13: La tuberculose en quelques dates

Date	Événement
1882	Robert KOCH découvre la bactérie à l'origine de la tuberculose
1897	Bouchard décrit les premières applications de la radiographie pulmonaire pour le diagnostic de la maladie
1908	Charles Mantoux met au point un test de dépistage sérologique de la maladie
1921	Première vaccination humaine par le BCG
1944	Première guérison d'un malade tuberculeux par la streptomycine
1993	La tuberculose est décrétée par l'OMS comme grande cause mondiale
2010	Première baisse enregistrée du nombre de nouveaux malades dans le monde par l'OMS

2) Epidémiologie

La tuberculose est une maladie relevant de la santé publique par son caractère potentiellement épidémique. Elle figure sur la liste des maladies à déclaration obligatoire, de ce fait, l'émergence d'éventuelles épidémies est fortement surveillée d'autant plus que l'incidence et la prévalence de l'infection dans certains pays sont préoccupantes. Bien que l'incidence mondiale de la tuberculose ait tendance à décroître, cette maladie représente un fléau menaçant pour de nombreuses populations(1).

L'épidémie globale de tuberculose semble être liée à la pauvreté, la promiscuité, l'exode à partir de zones endémiques (rurale), le niveau socio-économique défavorable (l'insalubrité, la précarité, milieu carcéral), la malnutrition et l'immunodépression(18).

On compte 10 millions de nouveaux cas de tuberculoses par an dans le monde, avec une incidence variant de moins de 10 cas/100 000 habitants (Europe occidentale

et Amérique du Nord) à plus de 1000 cas/100 000 habitants (Afrique subsaharienne), avec un nombre de décès dû à la tuberculose atteignant les 1,4 million de personnes, dont 208 000 co-infectées par le VIH.

Sur le plan géographique, la plupart des cas de tuberculose se trouvaient dans les régions OMS de l'Asie du Sud-est (44 %), de l'Afrique (25 %) et du Pacifique occidental (18 %), avec des pourcentages plus faibles observés dans les régions OMS de la Méditerranée orientale (8,2 %), des Amériques (2,9 %) et de l'Europe (2,5 %). Huit pays représentaient les deux tiers du total mondial : l'Inde (26 %), l'Indonésie (8,5 %), la Chine (8,4 %), les Philippines (6,0 %), le Pakistan (5,7 %), le Nigeria (4,4 %), le Bangladesh (3,6 %) et l'Afrique du Sud (3,6 %). Les 22 autres pays figurant sur la liste OMS des 30 pays à forte charge de morbidité due à la tuberculose représentaient 21 % du total des cas dans le monde(1). (Figure 19)

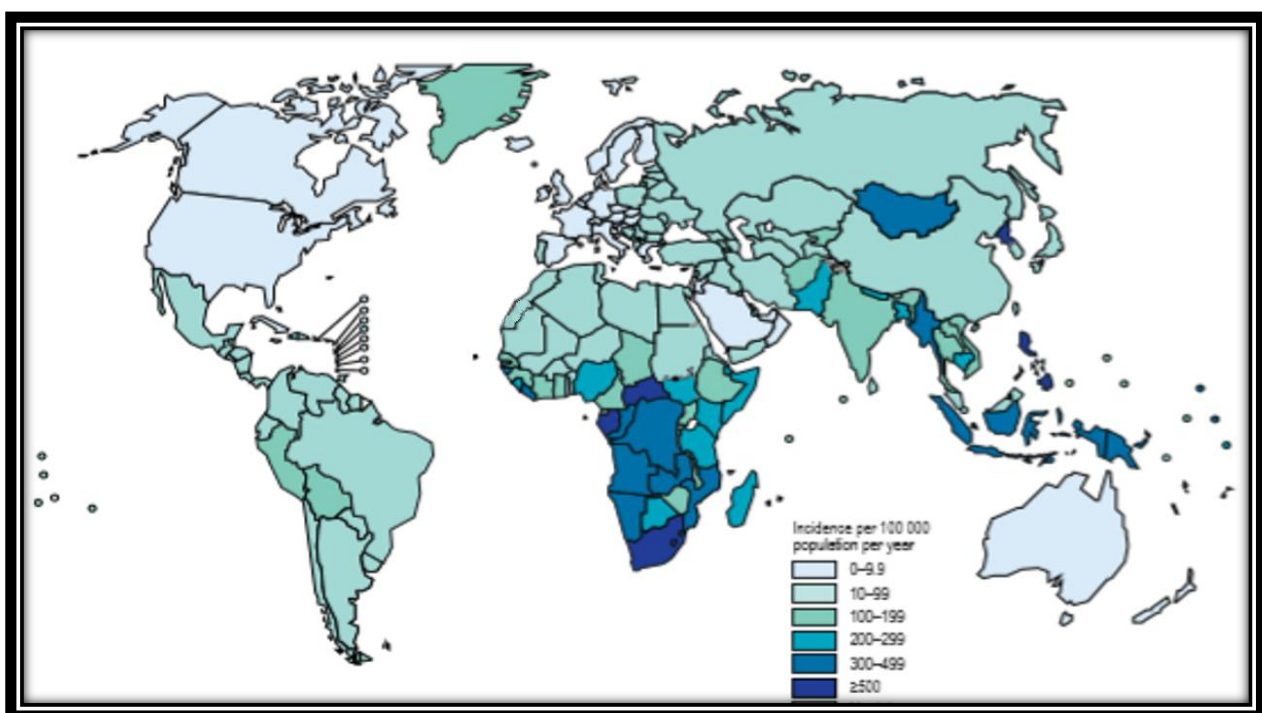


Figure 19: Incidence de la tuberculose pulmonaire dans le monde (1)

Au Maroc, La tuberculose demeure un problème majeur de santé publique. Les statistiques nationales en 2020, ont enregistré un total de 29.018 cas, toutes formes confondues, correspondant à une incidence notifiée de 80 / 100.000 habitants. La localisation pulmonaire représentait 51 % des cas contre 49% pour les formes extra-pulmonaires avec 268 patients ayant développés une tuberculose multi-résistante. La maladie affecte les hommes plus que les femmes avec un sexe ratio de 1,5. Dans près de 63% des cas, la TB touche une population jeune et active d'âge compris entre 15 et 45 ans.

Selon le système de surveillance épidémiologique, 86% des cas notifiés ont été enregistrés par 6 régions correspondant à 79% de la population nationale, notamment les régions de Tanger-Tétouan-Al-Hoceima, Rabat-Salé-Kenitra et Casablanca-Settat avec respectivement des incidences de 115,106 et 99 dépassant la moyenne nationale qui est de 80. La région Fès-Meknès rejoint la moyenne nationale avec une incidence notifiée de 79.

La région de Draa-Tafilalet reste de loin la région la moins touchée par la tuberculose avec 22 cas notifiée pour 100.000 habitants, cela pourrait être expliqué par le profil démographique de celle-ci notamment le nombre d'habitants et la faible densité de la population, mais aussi par les particularités sociogéographiques de la région à savoir les conditions climatiques et l'urbanisation(2)(3).(Figure 20)

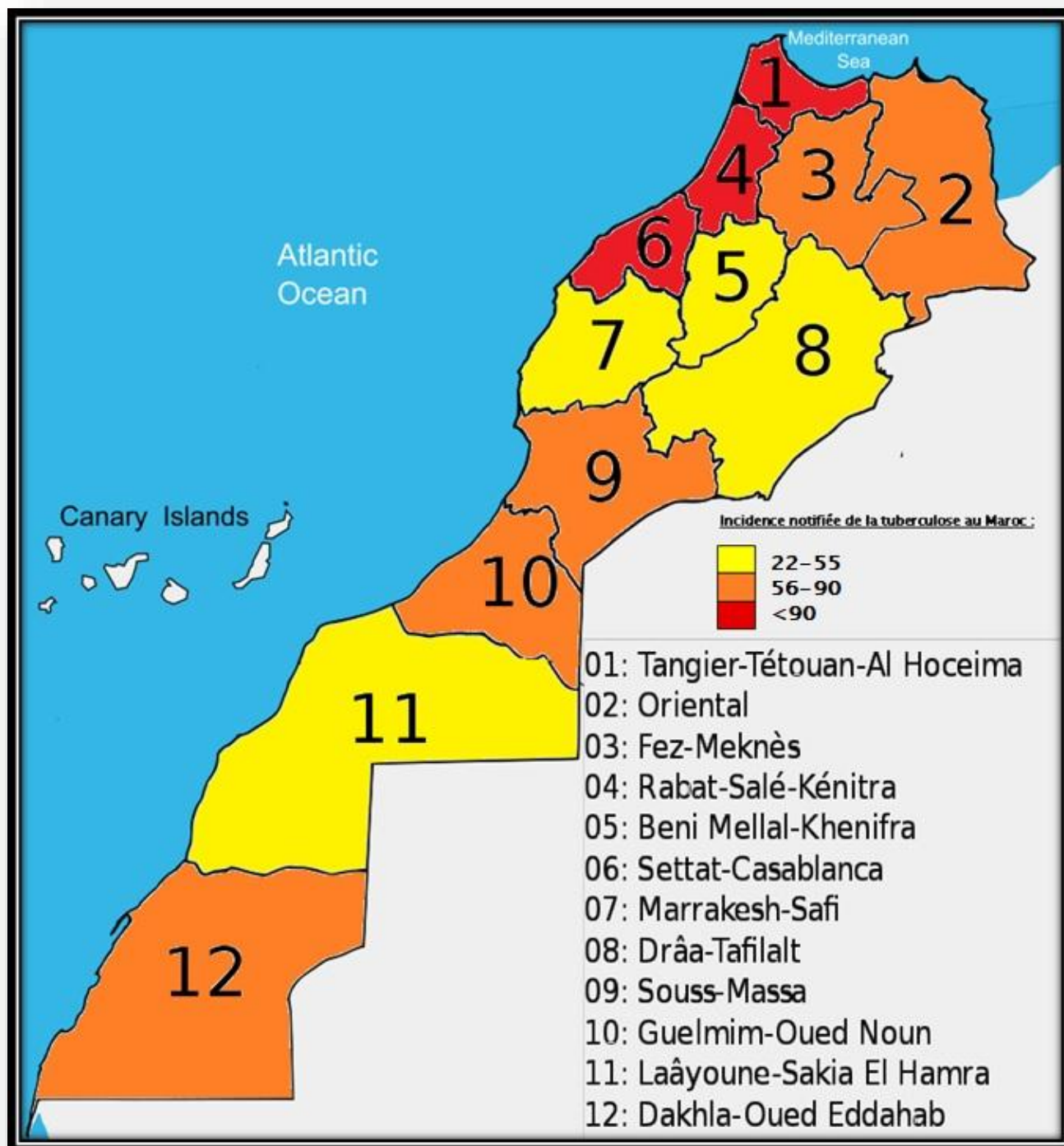


Figure 20: Répartition régionale de l'incidence notifiée de la tuberculose au Maroc

3) Agent pathogène :

A. Définition :

La tuberculose est une maladie consécutive à une infection par des bacilles du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTC) qui comprend principalement le *Mycobacterium tuberculosis stricto sensu* (bacille de Koch décrit en 1882 par Robert Koch), *M. bovis* et *M. africanum* ainsi que d'autres espèces rarement rencontrées. L'homme est le seul réservoir porteur de la tuberculose active et la contamination se fait généralement par transmission aérienne.(19)

B. Nomenclature :

Du point de vue taxonomique, l'espèce complexe *M. tuberculosis* appartient au genre *Mycobacterium*, qui est le seul genre de la famille des *Mycobactériaceae*, dans l'ordre *Actinomycétales*. Les mycobactéries et les taxons apparentés se distinguent facilement en fonction de leur capacité à synthétiser des acides mycoliques. Les espèces mycobactériennes sont différenciées sur la base des caractéristiques phénotypiques.(20)

Le genre *Mycobacterium* comprend aussi les mycobactéries non cultivables et les mycobactéries atypiques ou encore appelées « Mycobactéries Non Tuberculeuses » (MNT).(21)(Figure 21)

Le complexe *M. tuberculosis* est constitué de 7 sous-espèces : *M. tuberculosis* et *M. africanum* dont le réservoir naturel est préférentiellement humain, *M. bovis*, *M. microti*, *M. pinnipedii* , *M. caprae* et *M. canetti* dont le réservoir naturel est animal(20).Les mycobactéries du (MTC) sont des pathogènes spécifiques, génétiquement très liées, elles sont naturellement sensibles aux antituberculeux.(22)

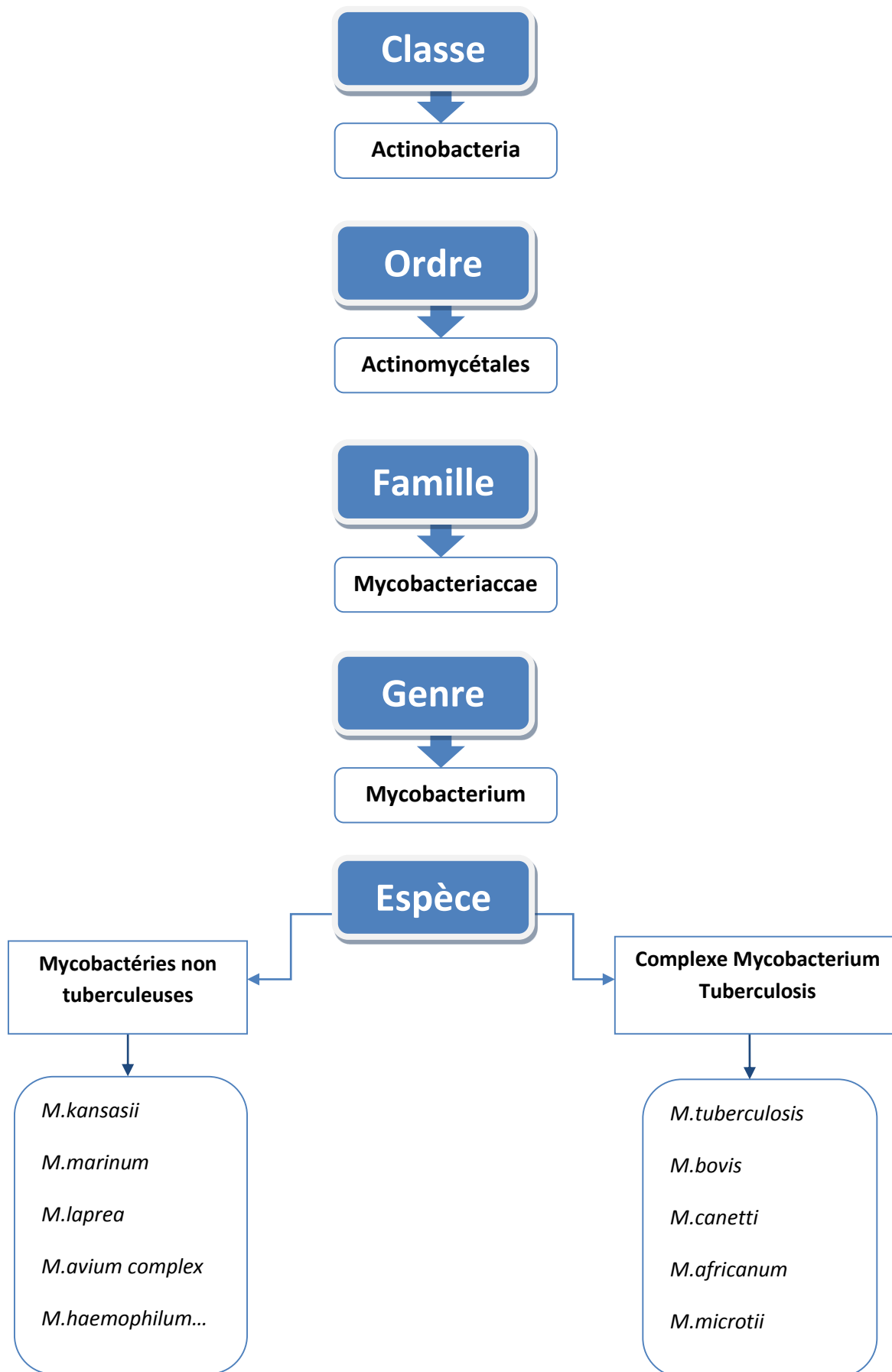


Figure 21: Représentation schématique de la classification des mycobactéries

C. Caractère bactériologiques :

❖ **Caractères morphologiques :**

Les *M.tuberculosis* sont des bacilles à Gram positif aérobie strict. Ils prennent la forme de bâtonnets immobile, droit ou légèrement incurvé incapable de former des spores. Ils ont une longueur de 2 à 4 micromètres et une largeur de 0,2 à 0,5 Um.(23)(Figure22 et 23)

Les *M.tuberculosis* se distinguent par une paroi épaisse riche en lipides et en acides mycoliques, celle -ci leur confère une grande résistance aux antiseptiques, certains antibiotiques et aux macrophages.

Sur le plan structural elle est constituée schématiquement de l'intérieur vers l'extérieur, d'une membrane plasmique semblable, à celles d'autres bactéries. D'une paroi, composée outre de peptidoglycane, d'acides mycoliques exclusifs aux mycobactéries et à l'arabinogalactane, qui forment une barrière hydrophobe, les protéines de transport dans la membrane plasmique et les porines dans la couche d'acide mycolique permettent le passage de substances hydrophiles. Au-dessus de cette couche se trouve une capsule, constituée de polysaccharides, de protéines et de lipides(24)(25). La technique de cryomicroscopie électronique en section vitreuse (CEMOVIS) a récemment permis de visualiser la structure fine de l'enveloppe et de mettre en évidence une bicouche lipidique appelée mycomembrane (ou membrane externe).L'épaisseur de la mycomembrane ou membrane externe a été estimée à 7–8 nm pour les mycobactéries.(26)(27)(Figure : 24)

La richesse de cette enveloppe en acides mycoliques rend la bactérie imperméable aux colorants usuels, les mycobactéries ont ainsi la capacité de retenir les colorants même après avoir été exposées à des solutions de décoloration fortes, telles que les acides ou les alcools d'où l'appellation bacille acide alcoolo résistante (BAAR).

L'acido-alcoolo-résistance doit être observée sur des bacilles isolés pour éviter une interprétation abusive de la décoloration inefficace du centre d'agrégats cellulaires. Des organismes d'autres genres peuvent également présenter une certaine acido-alcoolo-résistance, en particulier les *Nocardia* et genres apparentes, *Gordona*, *Rhodococcus*, et *Tsukamurella*, et dans une moindre mesure les corynebactéries.(28)

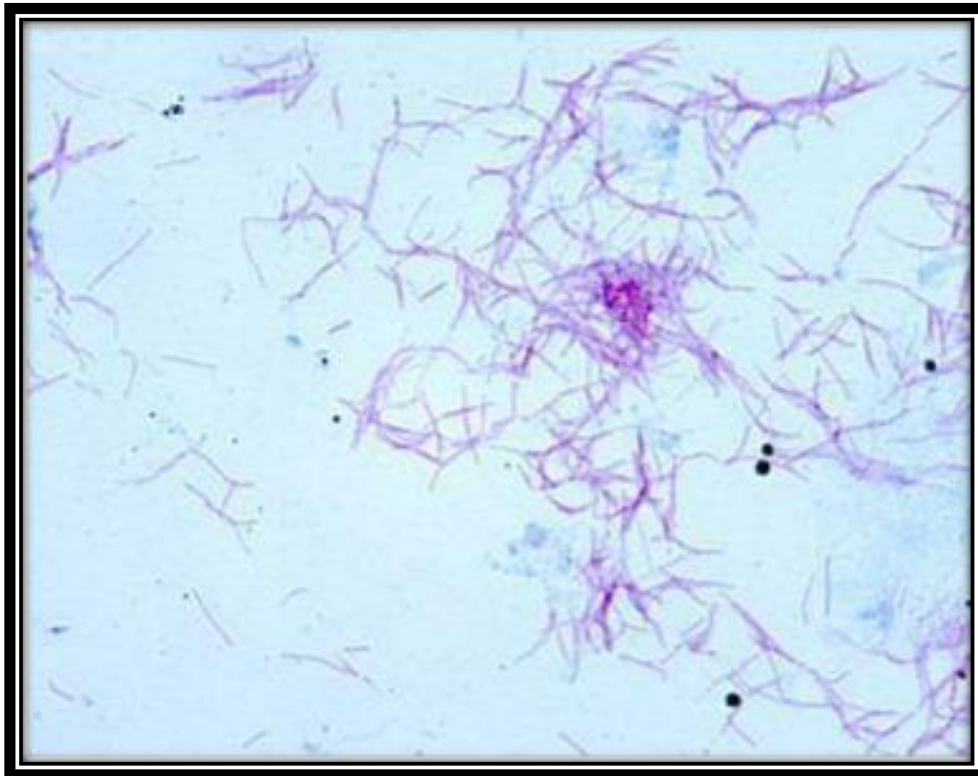


Figure 22: Examen direct au microscope optique avec coloration de Ziehl Neelsen(18)

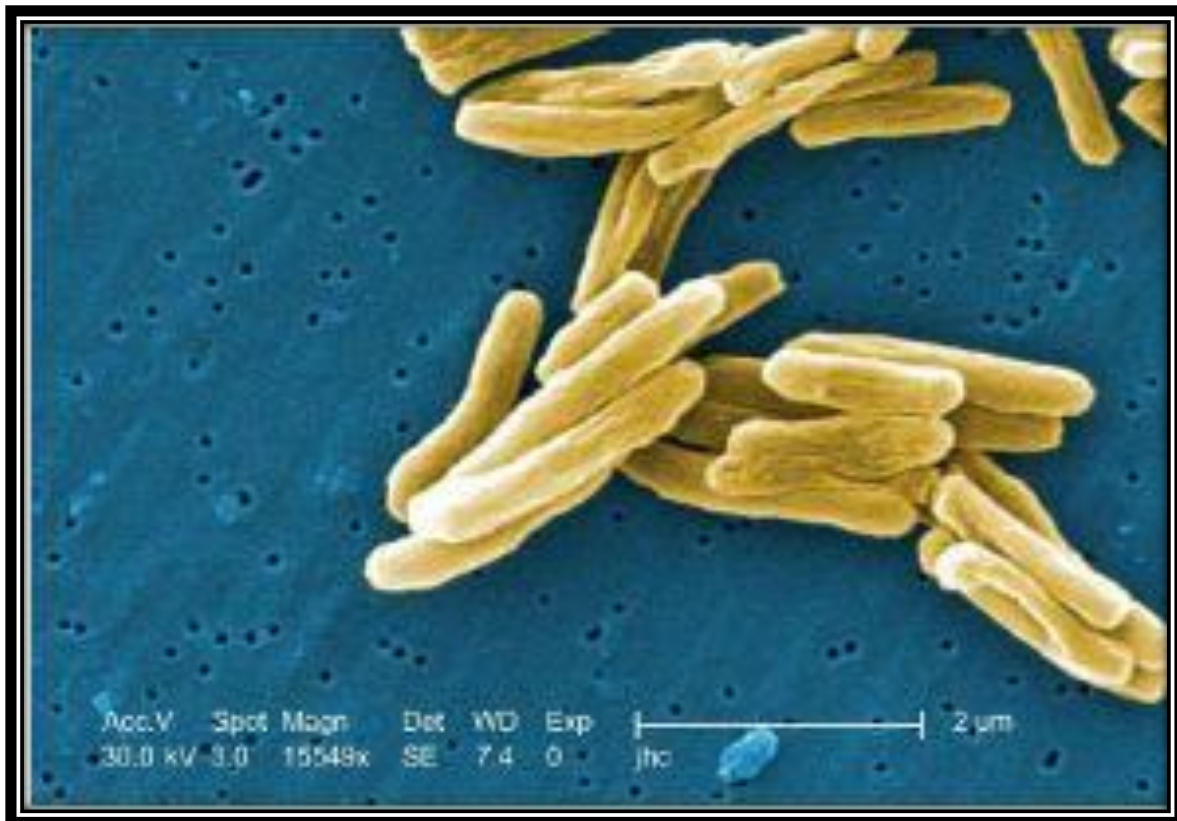


Figure 23:Image Bacilles de Koch au microscope électronique à balayage après coloration digitale (15549X)(29)

❖ Caractères biochimiques :

La niacine (acide nicotinique) joue un rôle vital dans la vie organique, car elle intervient dans les réactions d'oxydoréduction du métabolisme énergétique et dans les processus de réparation de l'ADN. Bien que toutes les mycobactéries produisent de la niacine, la plupart d'entre elles l'emploient dans la synthèse des coenzymes. En revanche, *M.tuberculosis* produit et accumule des quantités importantes de niacine résultant d'un processus de dégradation très active du dinucléotide nicotinamide-adénine et de l'incapacité de traiter la niacine résultante. In vitro, *M.tuberculosis*, *M. Canettii*, et certains isolats de *M.africanum* excrètent la niacine hydrosoluble dans les milieux de culture, dont la détection est extrêmement utile pour l'identification définitive(30).

Comme beaucoup d'aérobies, y compris d'autres mycobactéries, le bacille tuberculeux dépend de certaines enzymes pour détoxifier les radicaux oxygénés mortels, tels que les peroxydes et H₂O₂, qui sont auto-générés pendant la respiration ou produits par les phagocytes de l'hôte. La principale enzyme antioxydante de *M.tuberculosis* qui peut hydrolyser le H₂O₂ est une catalase-peroxydase thermolabile avec à la fois des activités de catalase et de peroxydase. La stabilité thermique de cette enzyme est un marqueur du complexe de *M.tuberculosis*(31).

Même si *M.tuberculosis* préfère l'ammonium et l'asparagine, il peut utiliser de façon insuffisante les nitrates et les nitrites comme seules sources d'azote grâce à l'enzyme Tuberculose nitrate reductase.

Il est aussi capable de produire de l'ammoniac à partir de l'urée par une réaction induite par l'uréase. L'ammonium peut ensuite être utilisé par le microorganisme pour la biosynthèse. Son activité augmente lorsque les sources d'azote sont limitées(32).

De plus, l'alcalinisation consécutive du microenvironnement par les ions d'ammonium pourrait inhiber la maturation des phagolysosomes et contribuer à la maturation défectueuse des molécules majeures d'histocompatibilité de classe II des monocytes hôtes.(33)

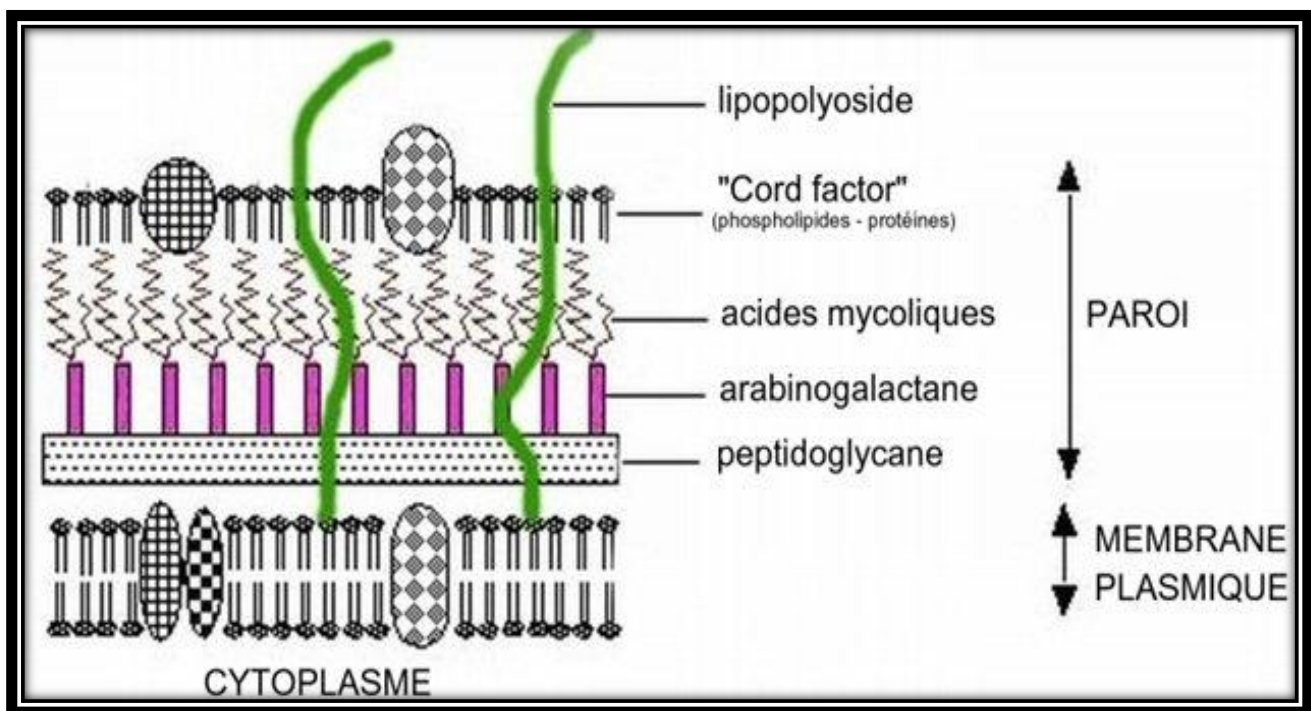


Figure 24: Structure de la paroi des mycobactéries(34)

❖ Caractères culturaux :

La qualité nutritionnelle de l'environnement détermine le mode de vie du bacille et ses limites, que ce soit dans l'habitat naturel ou dans les milieux de cultures, comme la disponibilité de l'oxygène, la température, le pH et la salinité.

Le magnésium et le fer sont essentiels à la vie. Une carence de ces éléments réduit fréquemment la virulence des bactéries, y compris le bacille tuberculeux. Dans la nature, le bacille se développe mieux dans les tissus à forte concentration d'oxygène avec une tension partielle, tels que les poumons dont les lobes supérieurs, en particulier, sont bien aérés. Le dioxyde de carbone est aussi essentiel et peut être prélevé dans l'atmosphère. En laboratoire, une atmosphère de 5 à 10% de ce gaz favorise la croissance de la culture, au moins pendant la phase initiale d'incubation.(35)

M.tuberculosis est mésophile et neutrophile, sa multiplication étant limitée à des conditions offertes par les animaux à sang chaud: environ 37 ° C et un pH neutre. Les intervalles de température et d'ions d'hydrogène, dans lesquels le bacille est capable de se multiplier, sont relativement étroits. Une concentration saline élevée telle que celle trouvée dans un milieu contenant du chlorure de sodium à 5%, inhibe sa croissance.(36)

Dans des conditions de laboratoire favorables, *M.tuberculosis* se divise toutes les 12 à 24 heures. Ce rythme est extrêmement lent par rapport à celui de la plupart des bactéries cultivables. Cette différence pourrait être partiellement due à l'imperméabilité de la paroi cellulaire qui limite l'absorption des nutriments.(37)

❖ Caractéristiques génétiques :

Le génome H37Rv de *M.tuberculosis* se compose de $4,4 \times 10^6$ paire de base (Pb) et contient environ 4 000 gènes. Une analyse du génome de *M.tuberculosis* montre que cette bactérie présente des caractéristiques uniques. Plus de 200 gènes sont identifiés comme des enzymes codant pour le métabolisme des acides gras, soit 6 % du total.(38)(39)

Parmi ceux-ci, environ 100 sont censés fonctionner dans l'oxydation des acides gras β , alors que *E.coli* ne possède que 50 enzymes impliquées dans le métabolisme des acides gras. L'actinomycète *Streptomyces coelicolor*, de parenté éloignée, en compte 115 au total, ce qui correspond à un peu plus de 1 % des protéines, dont 59 sont considérées comme impliquées dans la dégradation des acides gras. Ce grand nombre d'enzymes de *M.tuberculosis* qui utilisent prétendument des acides gras peut être lié à la capacité de cet agent pathogène à se développer dans les tissus de l'hôte infecté, où les acides gras sont peut-être la principale source de carbone(39)(40)(Figure 25)

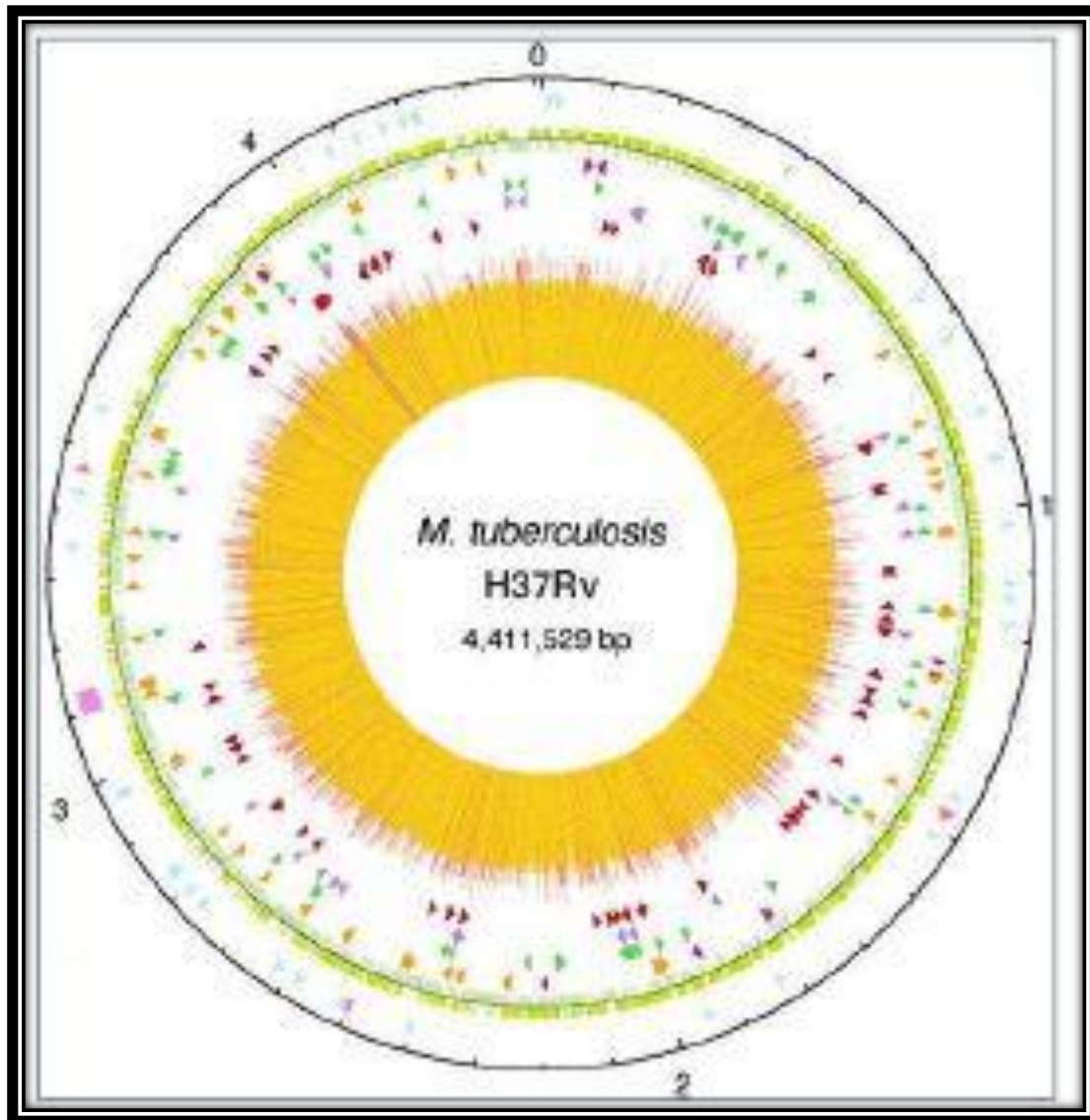


Figure 25: Carte génétique du chromosome H37RV du *M. tuberculosis*(40)

❖ Mode de transmission et facteurs favorisants :

La tuberculose se transmet de personne à personne généralement par voie aérienne, en toussant, en parlant ou en éternuant, le patient atteint de tuberculose pulmonaire ou laryngée produit des gouttelettes infectieuses appelées « gouttelettes de Flugge » qui restent en suspension dans l'air pendant plusieurs heures. La transmission se produit lorsqu'une personne inhale des gouttelettes contenant la bactérie de la tuberculose(41).

Ces gouttelettes voyagent par la bouche ou les voies nasales et se déplacent dans les voies respiratoires supérieures. Ils atteignent ensuite les bronches et finalement les poumons et les alvéoles. La tuberculose peut se transmettre par voie digestive aussi en consommant du lait de vache non pasteurisés pour le *M.bovis*(41)(42). (Figure 26)

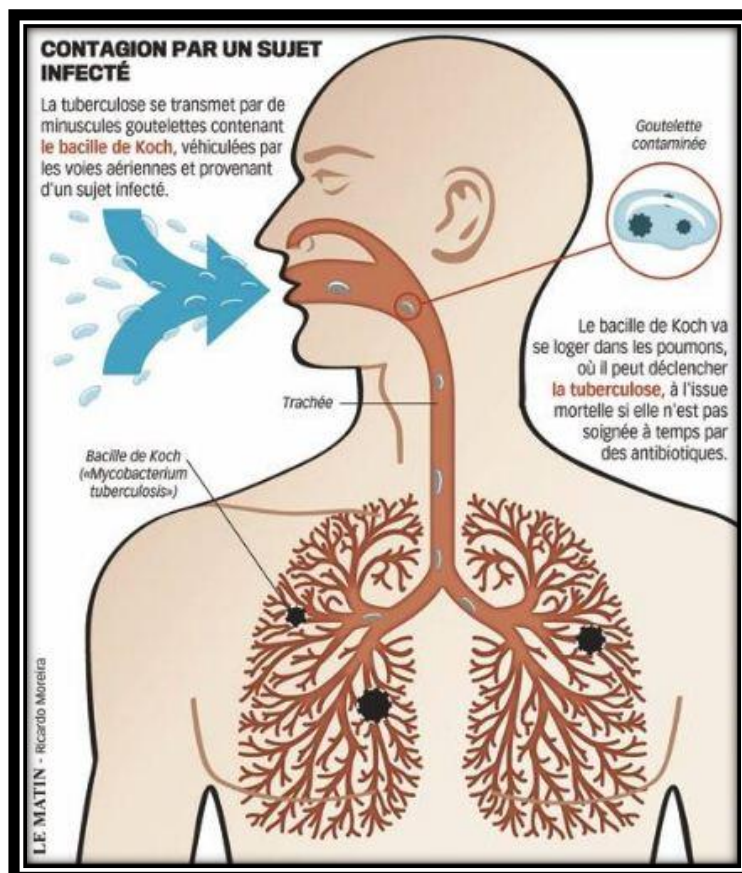


Figure 26: Transmission interhumaine de la tuberculose pulmonaire(43)

La transmission de la tuberculose peut être favorisée par plusieurs facteurs dont : la contagiosité, l'environnement et les déficits immunitaires(44). En effet, Les patients qui sont porteurs de *M.tuberculosis* avec un examen microscopique direct des crachats positifs sont de loin les plus contagieux, ceux positifs à la culture mais négatifs à l'examen microscopique sont moins contagieux. Les patients dont la microscopie et la culture de crachats sont négatifs ne sont habituellement pas contagieux. En général, le risque d'infection chez les contacts familiaux des patients tuberculeux est de 30%(45).

Le plus haut risque de transmission et retrouvés le plus souvent au niveau des logements mal ventilés habités par des patients atteints de la tuberculose et spécialement chez les personnes défavorisés habitants en promiscuité comme les prisonniers, travailleurs, migrants logés dans des dortoirs collectifs, ou les populations réfugiées ou déplacées vivant dans des conditions inadéquates. Ces conditions sont souvent associées à des retards dans le diagnostic des patients atteints de tuberculose, ce qui augmente la durée d'exposition de leurs familles aux bacilles(44).

Quelles que soient les circonstances, la maladie tuberculeuse est le résultat d'un déséquilibre entre la charge bactérienne tuberculeuse (les bacilles présents dans l'organisme) et les défenses de l'organisme. Ces dernières peuvent être altérées par plusieurs paramètres comme la malnutrition, le diabète, une gastrectomie, une maladie rénale chronique et les conditions conduisant à une déficience immunitaire comme l'infection par le VIH ou un traitement à long terme (corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs).(46)

4) Physiopathologie de la tuberculose :

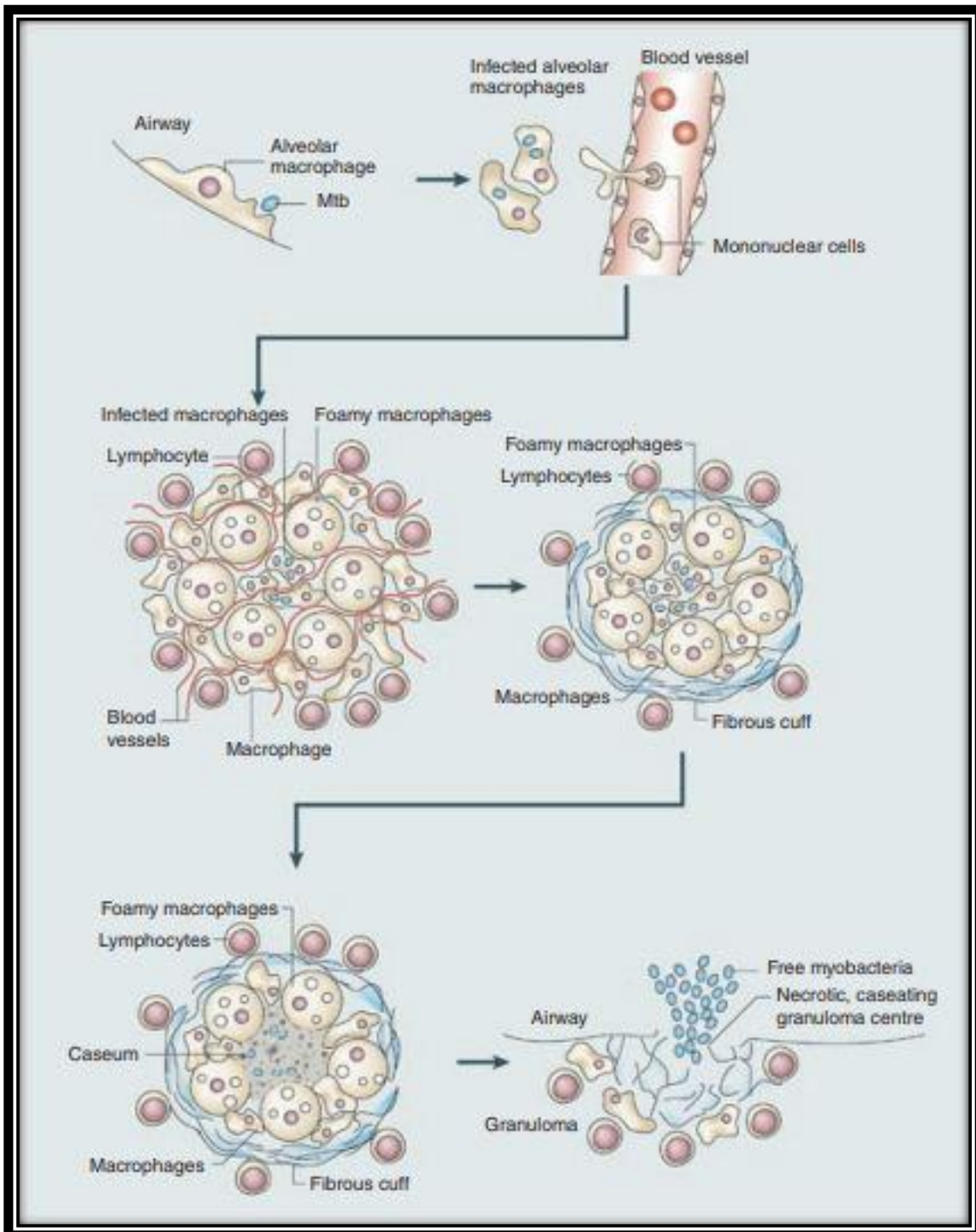


Figure 27: Cycle de vie du *M. tuberculosis*(47)

Une fois l'hôte contaminée par l'inhalation de gouttelettes infectées émises lors de la toux, les bacilles atteignent les territoires alvéolaires vont être phagocytés par les macrophages alvéolaires mais le *M.tuberculosis* peut renverser ce processus et échapper à la destruction pour pouvoir ensuite se multiplier en intracellulaire aboutissant en 2 à 3 semaines à la lésion initiale pulmonaire appelé granulome tuberculoïde contenant environ 10^5 de bacilles(48)(49). (Figure 27)

A partir de ce moment deux possibilités se présentent : dans 90% des cas, l'évolution se fera vers la guérison spontanée, en laissant une cicatrice de primo-infection, on parle alors d'infection tuberculeuse latente au cours de laquelle la mycobactérie reste quiescente(48).

Dans les 10 % de cas restant, l'infection n'est pas maîtrisée et le bacille continue de se multiplier l'évolution se fait alors vers la tuberculose maladie soit immédiatement après la primo infection ou au contraire après une phase de latence qui peut durer plusieurs années(50).

La tuberculose maladie sera marqué par l'infiltration du granulome primaire par des cellules T CD4+ et CD8+ ce qui va aboutir à la formation d'un granulome plus large avec une zone de nécrose caséuse fermée où le nombre de bacilles atteint un million, la maladie est non contagieuse à ce stade car le granulome est fermé(51). On assistera ensuite à l'augmentation de la quantité de caséum qui va fistuliser dans les parois environnantes et se déverser vers l'extérieur, entraînant ainsi une émission importante des mycobactéries, environ cent millions : on est alors devant une tuberculose ouverte c'est-à-dire une maladie contagieuse.(52)(Figure 27)

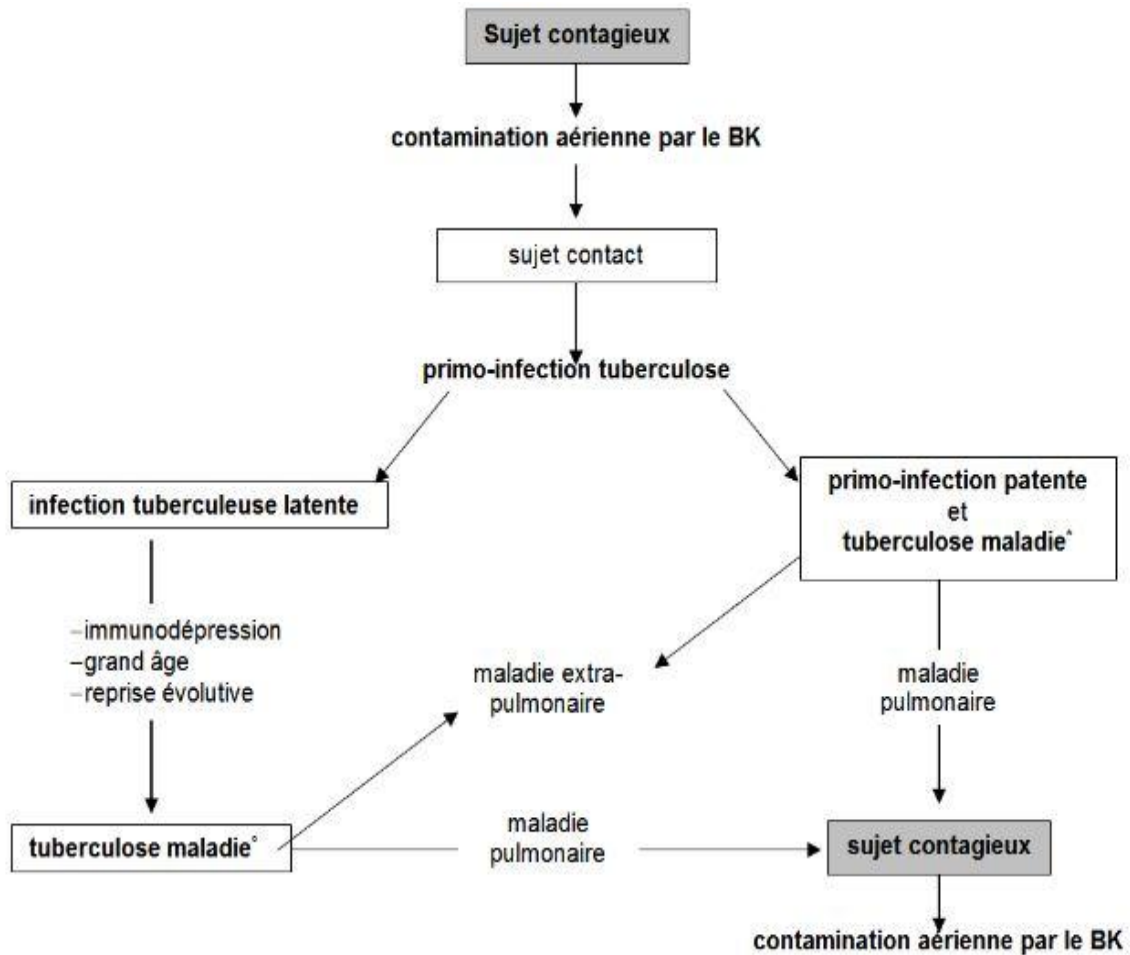


Figure 28:Schéma résumant l'histoire naturelle de la tuberculose pulmonaire

5) Aspects cliniques

Les signes et symptômes de la tuberculose montrent des variations importantes en fonction de l'âge et de l'état immunitaire du patient et en fonction du stade de la maladie. Le poumon est le site le plus fréquemment impliqué (80 % des cas), mais le *M.tuberculosis* peut infecter n'importe quel autre organe.(53)

A. Tuberculose pulmonaire :

Les localisations pulmonaires constituent la grande majorité des cas de tuberculose maladie et représentent la majorité des formes contagieuses. Les symptômes de la tuberculose s'installent progressivement et persistent plus de 3 semaines. Ces symptômes, associant des signes généraux et respiratoires, ne sont pas spécifiques occasionnant ainsi un retard diagnostique et un risque de contamination de l'entourage. La tuberculose pulmonaire comporte une forme primaire et une autre secondaire (tuberculose pulmonaire commune).(54)

❖ La primo-infection tuberculeuse :

La primo-infection tuberculeuse traduit le premier contact des BK avec l'organisme. Elle est souvent asymptomatique ou entraîne une altération discrète de l'état général avec asthénie et fièvre modérée. On observe plus rarement un érythème noueux, une kératoconjonctivite phlycténulaire, une pleurésie sérofibrineuse ou bien encore des adénopathies externes. Ces derniers, peuvent être cervicales, sous-maxillaires, axillaires : sans traitement, elles évoluent vers la caséification, le ramollissement et la fistulisation

Si ce premier contact infectant survient à un âge avancé ou sur un sujet fragilisé (VIH), l'évolution peut se faire d'emblée vers une forme pneumonique excavée à dissémination bronchogénique.(48)

❖ La tuberculose maladie :

Le plus souvent, les symptômes s'installent progressivement et persistent plusieurs semaines. Ces symptômes, associant des signes généraux et respiratoires, sont non spécifiques occasionnant un retard diagnostique et un risque de contamination de l'entourage.(48)(54)

Les signes généraux sont marqués par une fièvre généralement modérée et à prédominance nocturne. Elle peut prendre un aspect oscillant avec des frissons dans certaines formes sévères. Les sueurs nocturnes sont très fréquentes, surtout dans les formes évoluées de tuberculose. Une altération de l'état général (AEG) est observée mais souvent négligée par les patients. L'amaigrissement peut, dans les formes graves, dépasser 10 kg. L'anorexie et les malaises, fréquents dans la tuberculose évoluée, peuvent être les seuls signes de la maladie. La toux productive ou non peut être absente au début de la maladie, puis devient de plus en plus fréquente et survient surtout le matin. Les douleurs thoraciques sont présentes en cas d'épanchements pleuraux. Les hémoptysies inquiètent le malade et orientent rapidement vers le diagnostic mais sont rarement massives. La dyspnée se voit dans les formes évoluées de la maladie ou en cas d'atteinte pleurale.(53)(54)

La tuberculose pulmonaire peut aussi se manifester cliniquement dans un contexte aigu, à l'occasion d'une complication (hémoptysie, épanchement pleural, pneumothorax) ou d'une infection broncho-pulmonaire aiguë.(54)

B. La miliaire tuberculeuse :

La tuberculose miliaire est la conséquence de la dissémination hémotogène du bacille tuberculeux. Elle commence habituellement insidieusement par de l'anorexie, des malaises, de la fièvre, une perte de poids, symptômes qui s'aggravent progressivement aboutissant à un tableau infectieux sévère avec insuffisance respiratoire se majorant progressivement. D'autres signes comme la toux, la dyspnée et l'hémoptysie peuvent manquer.(53)

Un signe spécifique mais rare de la miliaire tuberculeuse est le tubercule de Bouchut qui est une tache jaunâtre à bords flous, peu saillante, pouvant devenir blanchâtre lorsque la maladie progresse, siégeant sur la rétine près d'un vaisseau.(53)(55)

C. La tuberculose extra-pulmonaire :

La TEP représente l'infection des différents organes par voie hématogène, lymphatique ou aérienne et elle peut être associée ou non à une forme pulmonaire. Les atteintes extra-pulmonaires les plus fréquentes sont les atteintes ganglionnaires, pleurales et ostéo-articulaires, alors que la plus redoutable reste l'atteinte méningée. Cependant elles peuvent impliquer aussi mais plus rarement l'appareil génito-urinaire, la cavité péritonéale ou d'autres sites(56). La tuberculose extra-pulmonaire représente souvent un défi diagnostique car les symptômes et les signes sont non spécifiques et varient selon les organes impliqués.(57)

6) Diagnostic de la tuberculose :

A. L'imagerie thoracique :

L'imagerie reste un moyen très important dans le dépistage le diagnostic et le suivi de la tuberculose, la sémiologie radiologique oriente le diagnostic devant des images spécifiques très évocatrices. Les examens radiologiques seront demandés en fonction de tableau clinique et de l'organe atteint(58)(59).

Dans la tuberculose pulmonaire, la sémiologie de base des lésions induites par celle-ci est très polymorphe comportant des opacités alvéolaires, des images nodulaires, des images cavitaires et la miliaire(58). La tuberculose primaire peut se manifester radiologiquement par des opacités parenchymateuses prédominant dans les lobes inférieurs et moyens, ces lésions se résorbent sans laisser de séquelles mais cette résolution peut prendre jusqu'à 2 ans .Les adénopathies (ADP) sont le plus souvent unilatérale(60). (Figure 29)

La TDM est plus sensible pour détecter cette atteinte et déceler une hypodensité centrale correspondant à la nécrose caséuse et une prise de contraste périphérique en anneau après injection de produit de contraste, correspondant au tissu inflammatoire granulomateux(61).(Figure 30)

Après réactivation d'une lésion tuberculeuse antérieure (forme post primaire), l'atteinte ganglionnaire est moins fréquente, alors que l'excavation est caractéristique de cette forme(58).La présence de lésions cavitaires est un facteur significativement associé à la positivité de la recherche de BK dans les expectorations du fait de la plus grande richesse bacillaire des cavernes. Ces lésions sont identifiées sur la radiographie du thorax qui peut visualiser des images aériques, rarement hydro-aériques, de contours souvent anfractueux, à limites nettes et à parois épaisses(60). La détection, à la TDM, de la bronche de drainage et de micronodules autour de ces images cavitaires oriente vers le diagnostic de tuberculose.(59)(61) (Figure 31)

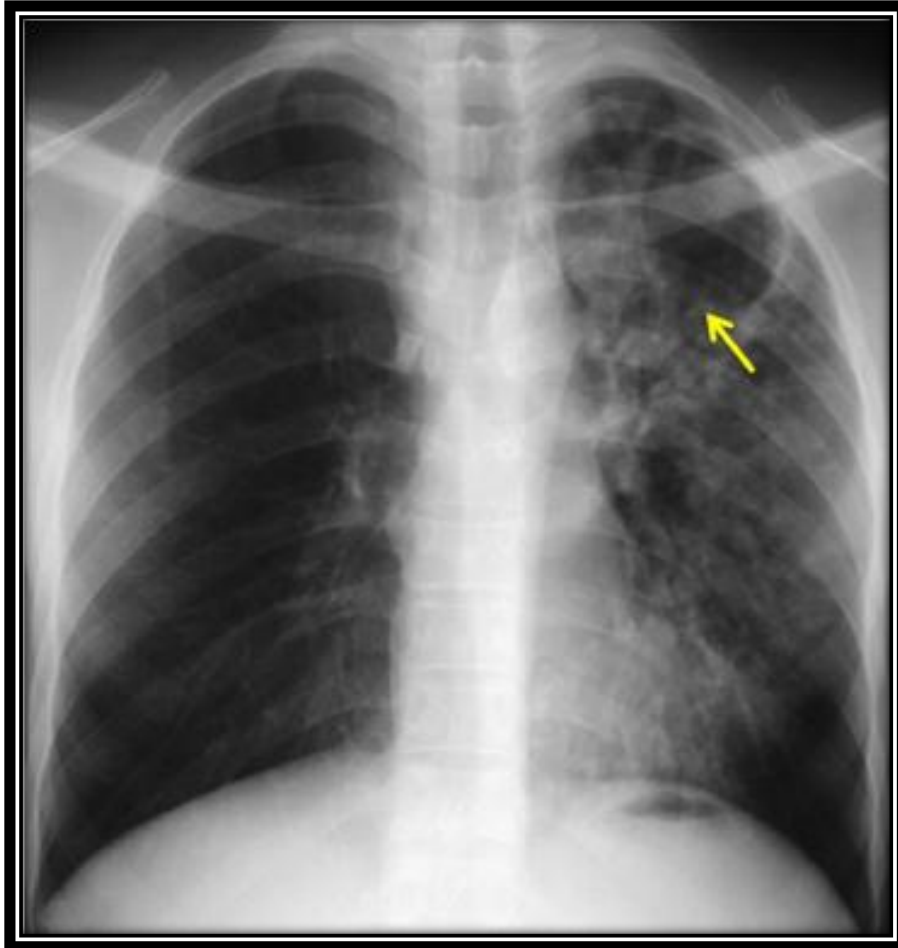


Figure 29: Radiographie de thorax montrant une image cavitaire apicale gauche(62)



Figure 30: Reconstruction coronale montrant une image cavitaire apicale droite et des images micronodulaires(62)



Figure 31: Coupe scannographique axiale montrant une pneumonie tuberculeuse avec visualisation de la bronche de drainage(62)

B. Tests de dépistage :**❖ Intradermoréaction à la tuberculine :**

L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) mise au point par Charles Mantoux en 1907, est le plus vieux test utilisé pour le diagnostic de la tuberculose latente. Ce test consiste à injecter un extrait antigénique appelé dérivé protéique purifié (DPP), obtenu à partir de filtrats de cultures des souches de *M.tuberculosis* sur des milieux synthétiques. Cet extrait injecté à la face antérieure de l'avant-bras, induit une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire retardée de 48 à 72 heures. La réalisation d'un test tuberculinique est indiquée lors d'une enquête autour d'un cas de tuberculose, le dépistage ou la surveillance des personnes fréquemment exposées à la tuberculose ou bien lors d'un test pré-vaccinal chez l'enfant de plus de quatre semaines.(63)

La réalisation de l'injection intradermique fait apparaître immédiatement une papule par soulèvement du derme prenant un aspect de peau d'orange, témoin d'une bonne réalisation technique. La tuberculine provoque localement la libération de plusieurs lymphokines qui, dans les 24 à 72 heures suivantes, donnent une infiltration localisée de la peau. L'induration qui s'est développée autour du point de ponction est mesurée transversalement par rapport au sens de l'injection. Le diamètre de l'induration est mesuré en millimètres (mm) à l'aide d'une règle graduée et peut atteindre 30 mm.(63)(Figure 32)

L'interprétation de l'IDR à la tuberculine repose sur la taille de l'induration. Elle nécessite un interrogatoire précis, permettant de connaître les antécédents de vaccination par le BCG, l'hypersensibilité retardée antérieure du patient, une éventuelle immunodépression, la notion d'un contact avec une personne tuberculeuse bacillifère. Une réaction est jugée négative lorsque le diamètre d'induration est $<$ à 5 mm alors que lorsque le diamètre d'induration est \geq à 5 mm elle est jugée comme étant positive.

Dans ce cas-là, elle est le témoin d'une tuberculose-infection latente (ITL) ou d'une tuberculose-maladie (TM), mais d'autres mycobactéries peuvent entraîner des faux positifs par réaction croisée ainsi que certaines considérations épidémiologiques (Zone d'endémie, BCG...). En effet, pour prendre en compte tous ces facteurs, des intervalles de taille d'induration ont été déterminés pour aider à l'interprétation de la positivité. (63)(Figure 33)

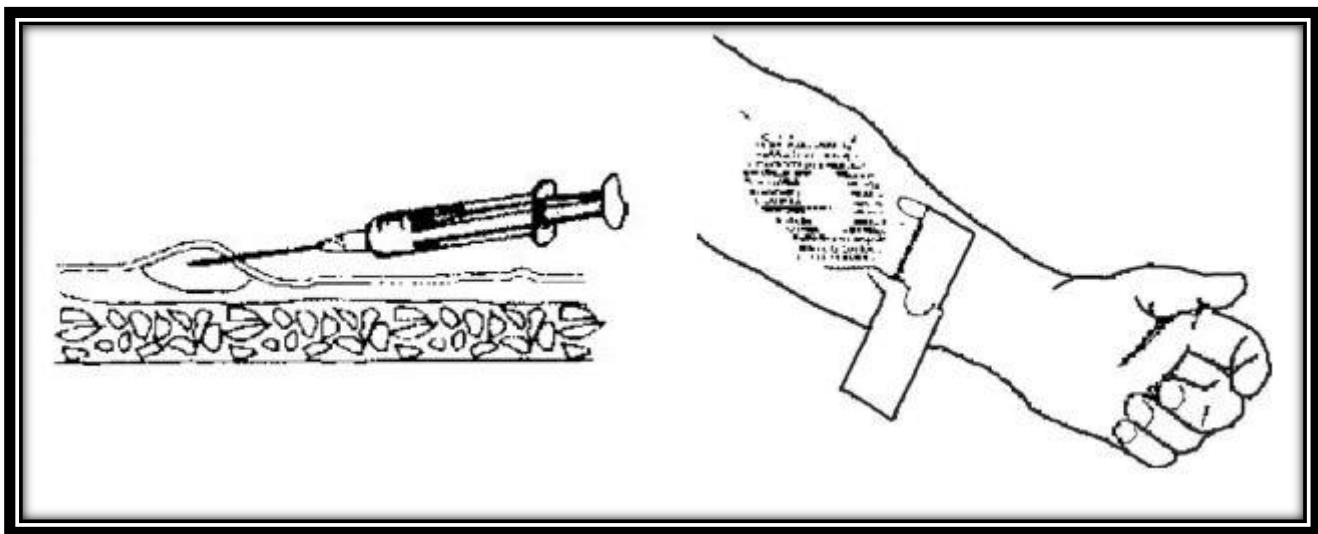


Figure 32: Technique de réalisation et de lecture de l'intradermoréaction à la tuberculine(63)

Induration IDR	Dans le cadre d'une enquête autour d'un cas	Profession exposée (embauche et surveillance)
< 5 mm	IDR négative	
	Tuberculose-infection ancienne ou récente peu probable	
Pas de traitement		Surveillance fonction du risque du secteur professionnel *
Surveillance à 3 mois		
Entre 5 et 9 mm	IDR positive	
	Réaction due au BCG ou tuberculose-infection, mais non en faveur d'une infection récente	
Pas de traitement		Surveillance fonction du risque du secteur professionnel *
Surveillance à 3 mois		
Entre 10 et 14 mm	IDR positive	
	Tuberculose-infection probable Le contexte aide à définir l'ancienneté	
	Si contexte en faveur d'une infection récente	
Traitement		Surveillance fonction du risque du secteur professionnel *
Sinon		
Surveillance à 3 mois		
> 15 mm	IDR positive	
	Tuberculose-infection probablement récente	
	Traitement	

Figure 33: Aide à l'interprétation de l'intradermoréaction à la tuberculine chez l'adulte(63)

Malgré les avantages de ce test : simple, sensible et peu coûteux, l'apport de l'IDR à la tuberculine reste limité vu le nombre de faux positifs (BCG, mycobactéries apparentées...) mais aussi de faux négatifs qui peuvent se voir au cours d'authentiques infections tuberculeuses, en phase pré-allergique ou à l'occasion d'une erreur technique de réalisation de l'IDR. (63)

❖ **Tests de quantification de l'interféron gamma (INF γ) :**

Le principe de ces tests repose sur la détection de la production d'INF γ par les cellules mononuclées sanguines du patient après contact avec des protéines spécifiques de *M.tuberculosis*. Ils sont absents de la souche vaccinale et des mycobactéries non tuberculeuses à l'exception de *M.kansasii*, *M.szulgai*, *M.marinum* et *M.flavesens*(64). Ces tests mettent en évidence la réaction immunitaire de type cellulaire, témoin d'une sensibilisation antérieure, sans distinction entre une infection récente ou ancienne.(64)(65) (Figure 34 et 35)

La technique consiste à réaliser un simple prélèvement sanguin veineux et à le placer dans un tube hépariné qui comporte sur ses parois un équivalent de la tuberculine: un antigène est ainsi mis en contact avec le sang du patient, à 37° pendant 24H, par le laboratoire. Il se produit alors une libération de cytokines dont l'INF γ qui peut être dosé. Une seule consultation est nécessaire pour ce test. (Figure 34)

Le principal avantage de ces tests est leur bonne spécificité par rapport à l'IDR, puisqu'ils ne présentent pas de réaction croisée induite par la vaccination par le BCG ou par une sensibilisation par des mycobactéries non tuberculeuses(66).

Deux tests commerciaux ont été développés à partir de ce principe, avec des technologies un peu différentes : le Quantiferon-TB® basé sur la méthode ELISA pour quantifier le taux d'interféron INF γ libéré par les lymphocytes T et le test appelé T-SPOT-TB® qui est le plus répandu et le plus performant utilisant la méthode ELISPOT pour déterminer le nombre de cellules mononuclées sanguines libérant l'INF γ . Leur sensibilité est respectivement de 91 %, 83 %.(67)

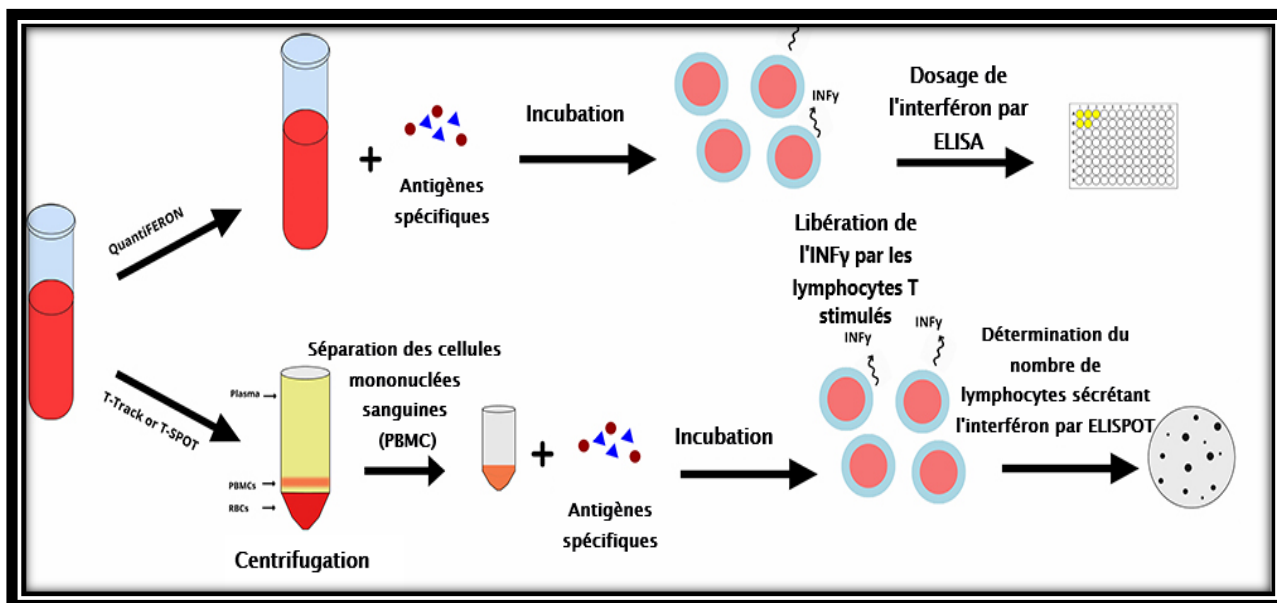


Figure 34: Principe et techniques de réalisation des tests de quantification de l'interféron gamma(68)

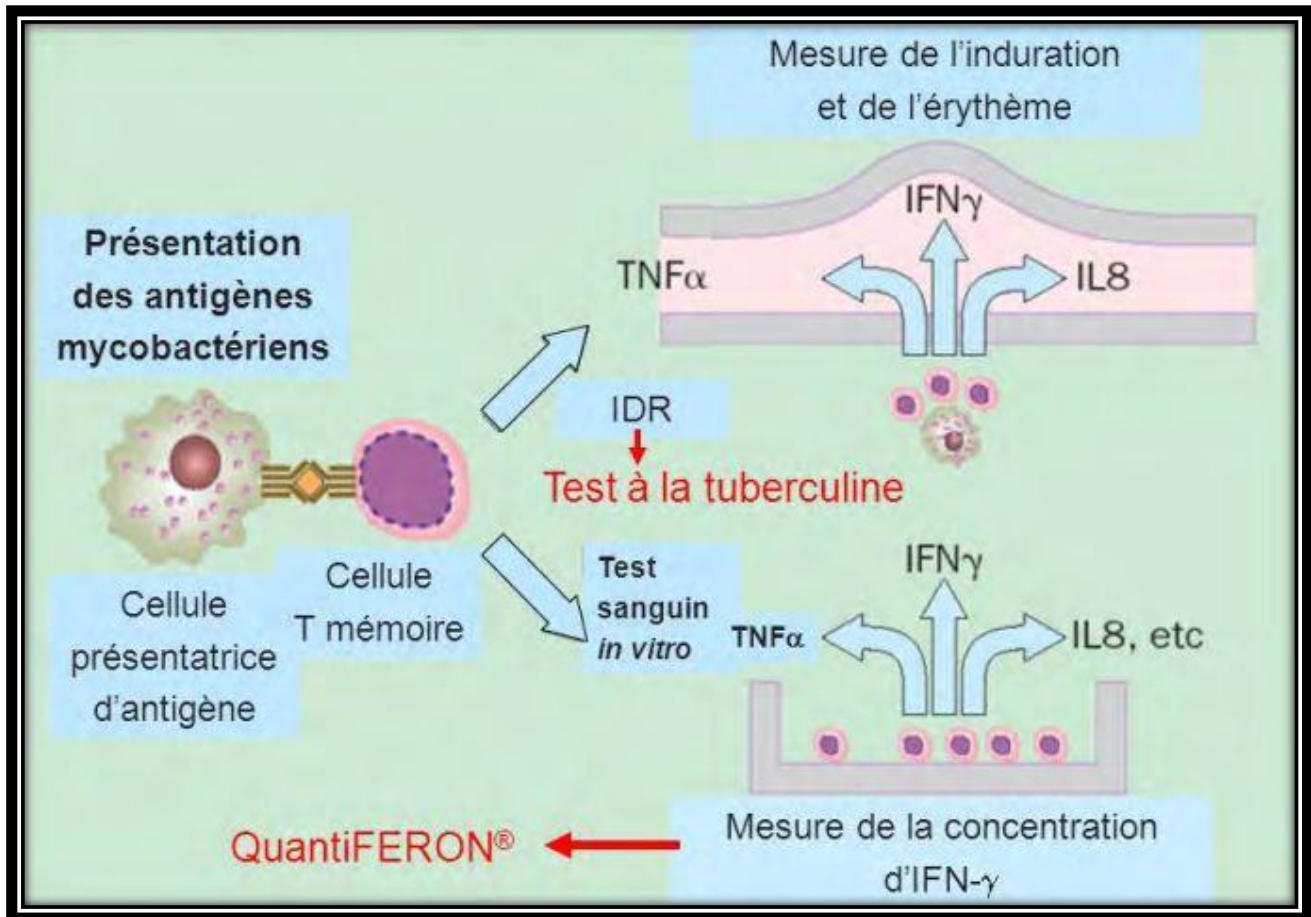


Figure 35: Schéma résumant les principes des tests de dépistage de la tuberculose(69)

C. Diagnostic de laboratoire :

Le diagnostic de la tuberculose est évoqué devant des données cliniques et radiologiques, mais la confirmation n'est que bactériologique par la mise en évidence de *M.tuberculosis* dans les prélèvements pathologiques. La culture reste la méthode de référence car elle permet le diagnostic des tuberculoses à microscopie négative et permet d'établir un antibiogramme.(70)(71)

❖ Les prélèvements :

Il faut tout d'abord réaliser des prélèvements dont le site est en fonction du siège de la maladie. Pour la tuberculose pulmonaire on fait appel aux expectorations spontanées ou induites, au tubage gastrique, aux aspirations bronchiques et/ou au lavage broncho-alvéolaire. Il est aussi nécessaire de multiplier les prélèvements vu la multiplication lente du BK, ainsi Le nombre optimal de prélèvements est de 3 (1 par jour, 3 jours consécutifs), à réaliser avant la mise en route du traitement antituberculeux(71).

Les prélèvements sont recueillis dans des flacons stériles étiquetés au nom du patient et fermé de manière parfaitement hermétique. Il est recommandé d'éviter le rinçage de la bouche avant les expectorations car la contamination des prélèvements par l'eau de distribution du réseau ou d'autres liquides peuvent contenir des mycobactéries de l'environnement. Les prélèvements doivent être rapidement transportés au laboratoire pour éviter la multiplication d'autres bactéries ou champignons et sont conservés au froid (+4 °C) en attendant leur manipulation.(72)(Figure 36)



Figure 36: Technique de recueil des crachats(73)

❖ Examen microscopique direct :

L'examen microscopique direct demeure un outil très simple et rapide renseignant sur la présence de BAAR dans les échantillons biologiques. La technique repose sur l'utilisation de la propriété d'acido-alcool-résistance des mycobactéries révélée par la coloration fluorescente à l'auramine qui est nettement plus sensible, d'où son utilisation dans le dépistage de masse, et ensuite une recoloration par la méthode de Ziehl-Neelsen pour la confirmation du résultat. Les BAAR apparaissent sous forme de bacilles verts fluorescents pour les frottis colorés à l'auramine (Figure 37), et roses sur fond bleu après coloration de Ziehl-Neelsen (Figure 38 et 39). (71)(72)

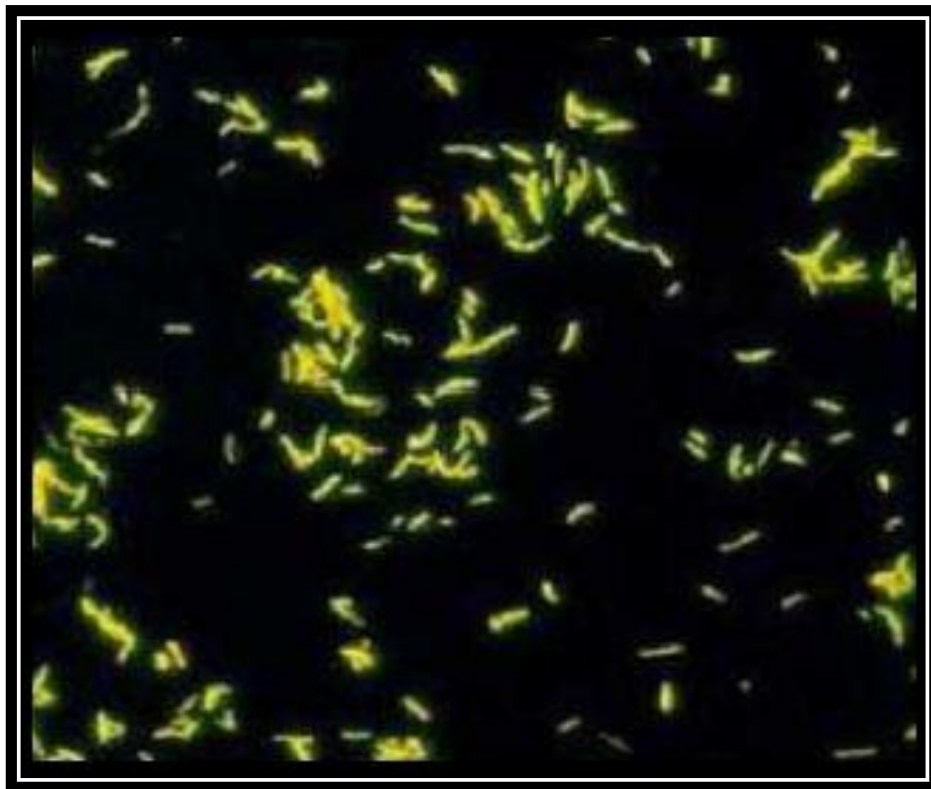


Figure 37: Morphologie des bacilles de tuberculose après coloration à l'auramine(74)

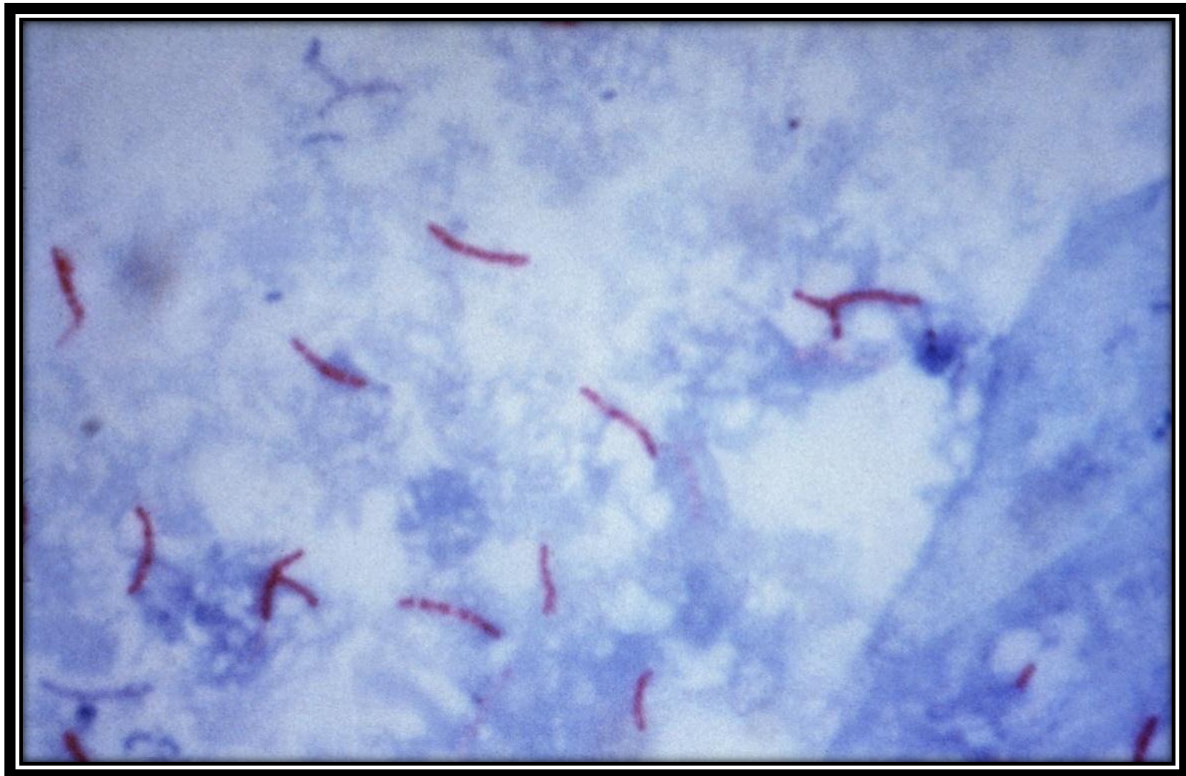


Figure 38: Morphologie des bacilles de tuberculose après coloration de Ziehl Neelsen(74)

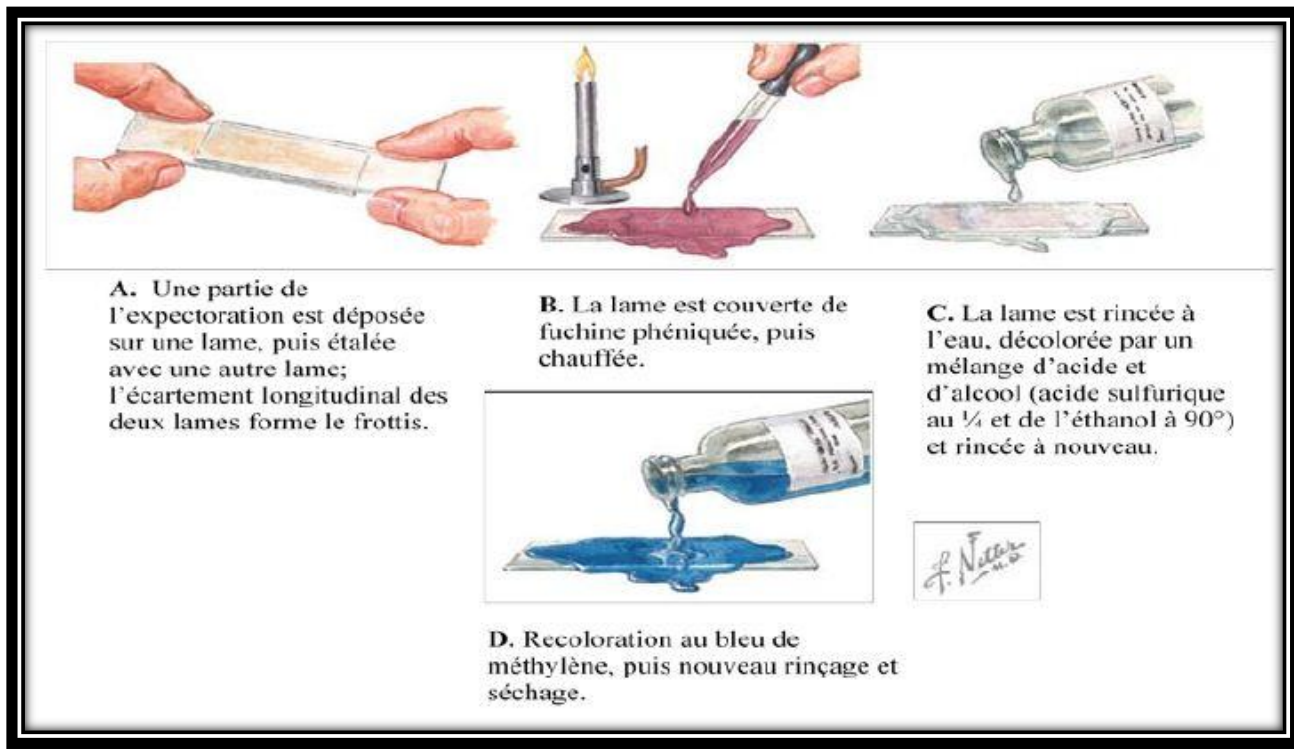


Figure 39: Méthode de coloration à chaud de Ziehl–Neelsen(54)

L'examen direct présente plusieurs limites : sa sensibilité moyenne de 50 %, l'absence de distinction entre les mycobactéries du (MTC) et les mycobactéries non tuberculeuses et l'absence de discrimination entre BAAR vivants et morts(75).

Malgré ces faiblesses, l'examen microscopique est essentiel car il permet d'établir, en quelques heures seulement, un diagnostic très probable des tuberculoses les plus contagieuses et donc de prendre très rapidement les mesures de prévention adéquates pour l'entourage. La sensibilité, qui dans ce contexte est cruciale, peut être sensiblement améliorée en répétant l'examen deux ou trois fois, en veillant à la bonne qualité du prélèvement et à celle de l'observation microscopique.(72)

❖ Mise en culture :

La culture reste la méthode de référence dans le diagnostic de la tuberculose, associée à une étape préalable de décontamination–fluidification pour les prélèvements provenant de cavités ouvertes (crachats...), les prélèvements considérés comme stériles tels que le LCR, le sang et les lésions fermées (ponctions ou biopsies) sont directement mis en culture sans décontamination préalable. Sa spécificité est absolue et sa sensibilité est meilleure que celle de la microscopie directe. Elle permet de confirmer les cas, d'obtenir la souche et de l'identifier, de porter le diagnostic des tuberculoses à microscopie négative et de déterminer la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées. Elle renseigne également sur la viabilité du germe (70)(76).

Les milieux de culture mycobactériens classiques comprennent des milieux à base d'œuf, à base d'agar, liquides et sélectifs. Parmi les milieux à base d'œufs on a les milieux de Lowenstein–Jensen (L–J) et Petraghani. Tous sont des milieux complexes et comprennent les œufs entiers, la farine de pomme de terre, les sels, le glycérol et le vert de malachite(76).

Le bacille tuberculeux se cultive en aérobic strict entre 35 et 37 °C. En raison de la croissance lente des mycobactéries, le résultat des cultures n'est obtenu qu'après plusieurs semaines et dépend de la charge bactérienne et du milieu utilisé, respectivement compris entre 2 et 6 semaines pour le milieu solide, et 1 et 4 semaines pour le milieu liquide. Les souches du (MTC) sont classiquement identifiées par la morphologie des colonies qui sont caractérisées par un aspect rugueux, en chou–fleur, de couleur blanc crème(70)(71). (Figure 40)



Figure 40: Colonies de *M.tuberculosis* après culture sur milieu de Lownstein-Jensen(77)

Actuellement, ce sont les systèmes de cultures liquides automatisés introduits depuis une dizaine d'années, qui sont les plus performants. Ces cultures liquides réduisent considérablement le temps de détection par rapport aux cultures sur milieu solide en moyenne à 10 jours quand la microscopie est positive et à 14 jours quand elle est négative. Parmi ces systèmes, on peut citer le BACT/Alert automatisé et la méthode Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT).(78)(79)(Figure 41)

Cependant, la meilleure performance de la culture réside dans la combinaison des milieux solides et liquides, car certaines souches ne poussent qu'en milieu liquide et d'autres en milieu solide(79)(80). Un autre atout des cultures en milieu liquide est de permettre de tester plus rapidement la sensibilité aux antituberculeux de première.(81)

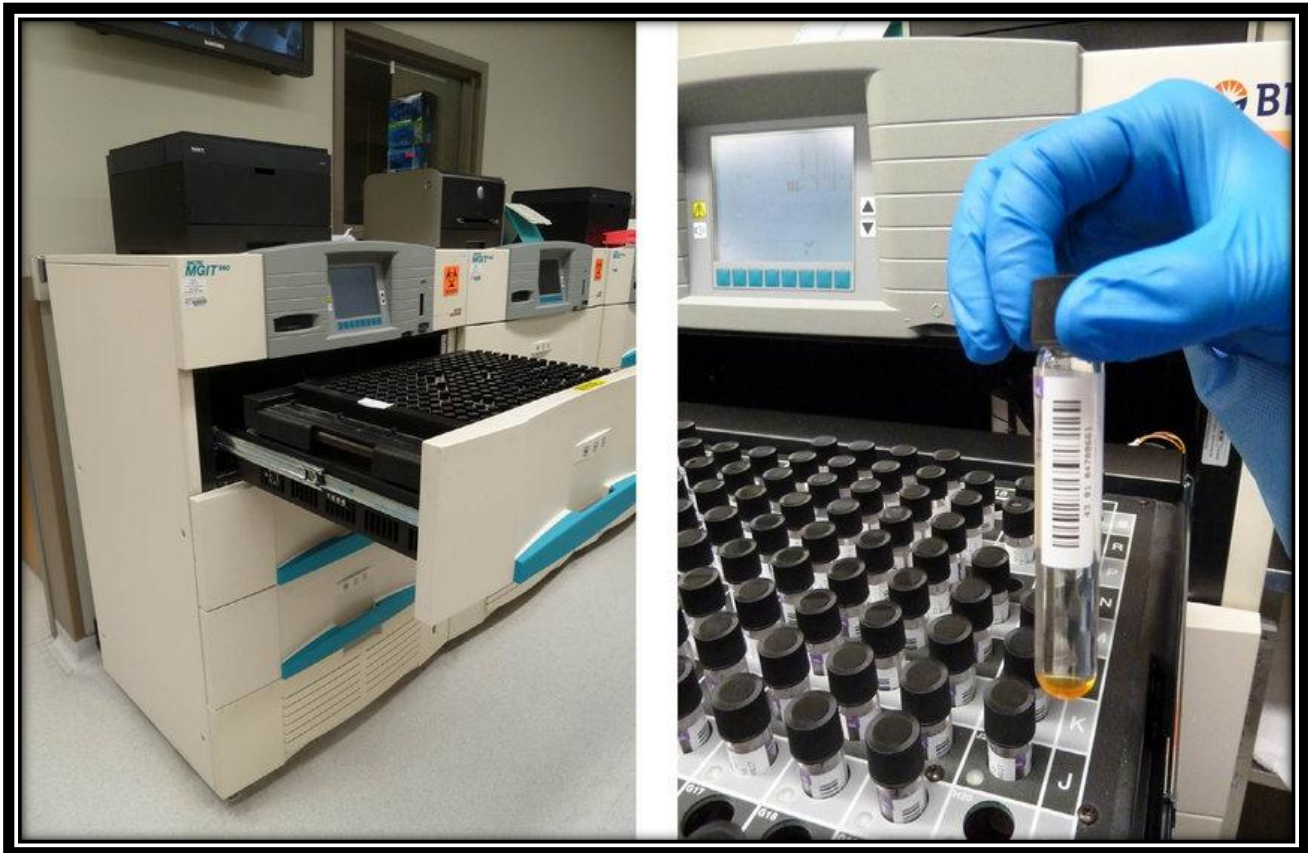


Figure 41: Automate Bactec MGIT 960 et tube de culture en milieu liquide(82)

❖ Techniques moléculaires :

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose a bénéficié ces dernières années de nombreuses avancées technologiques permettant d'améliorer sa sensibilité et sa rapidité. Les techniques moléculaires sont de plus en plus utilisées, grâce à leur haute sensibilité, spécificité et le délai réduit des résultats.(83)

Leur principe repose sur l'amplification génique (TAG) ou moléculaire (TAN) qui consiste à détecter et à amplifier une séquence nucléique spécifique de complexe *M.tuberculosis* directement dans les prélèvements à visée diagnostique. Ces techniques ont également l'avantage de détecter les mutations au niveau des gènes les plus fréquemment associés à la résistance aux antituberculeux, notamment la Rifampicine.(83)(84)

➤ Test GenXpert MTB/RIF :

Le test GenXpert MTB/RIF est un outil de diagnostic de la tuberculose complètement automatisé. Son principe consiste à la réalisation d'une PCR en temps réel semi-quantitatif pour la détection dans les différents prélèvements des fragments d'ADN du génome des mycobactéries du (MTC) et des mutations les plus fréquentes du gène *rpoB* indiquant une résistance à la rifampicine en moins de 2 heures. Il est réalisé sur la plateforme GenXpert®.(83)(84)(Figure 42)

Ce système a apporté la preuve qu'il pouvait détecter la tuberculose dans la majorité des échantillons à frottis négatif et dépister la résistance à la rifampicine avec une spécificité atteignant (97% à 100%)(84).

Le test Xpert MTB/RIF est actuellement la seule technique parvenue à maturité et il représente une nouvelle génération de plates-formes de diagnostic moléculaire automatisé.(85)

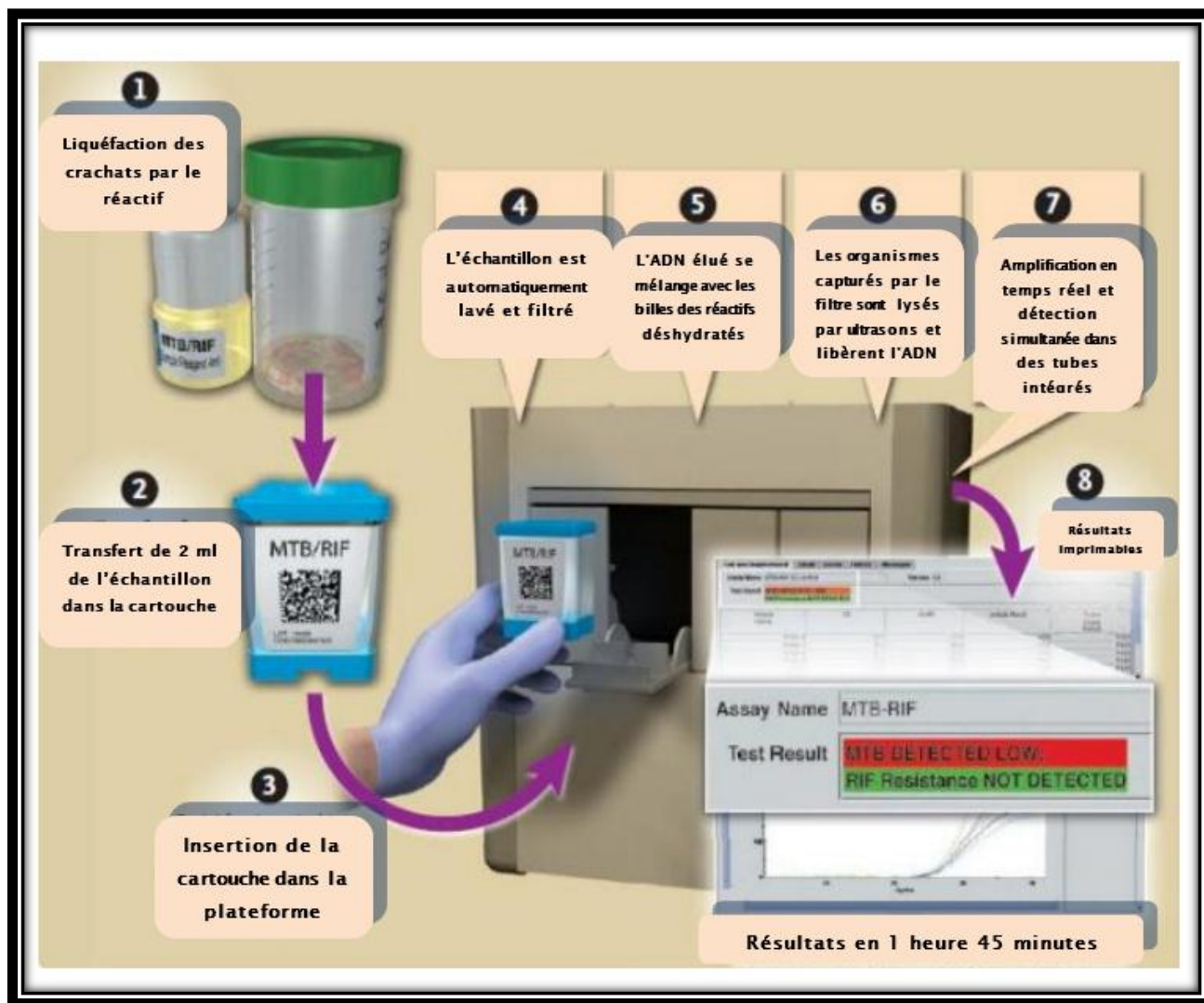


Figure 42: Les étapes de réalisation du test GenXpert(86)

➤ L'hybridation inverse sur bandelette :

Ces techniques appelées aussi « Line probe assay », sont devenues en 2008 la première méthode moléculaire approuvée par l'OMS pour la détection de *M.tuberculosis* et la pharmacorésistance à la rifampicine et/ou l'isoniazide (87). L'identification par amplification et hybridation se fait en quelques heures à partir de la culture ou directement sur les crachats(84)(Figure 43)

Le MTC peut être mis en évidence par la technique d'hybridation inversée qui cible l'ADNr 23S (kit GenoType® Mycobacterium CM/AS). Le test INNO-LIPA MYCOBACTERIA permet la détection des bactéries du genre Mycobacterium et l'identification de 16 espèces mycobactériennes différentes(66).

Ces méthodes moléculaires ont l'avantage de fournir des résultats rapides, en quelques heures, pour les patients à frottis positif. Pour les patients à frottis négatif, une culture primaire est nécessaire avant de réaliser le test. Cependant, les principales contraintes de ces tests sont leur coût élevé, le haut niveau de technicité requis pour le personnel, les infrastructures nécessaires et le risque important de contamination croisée.(88)

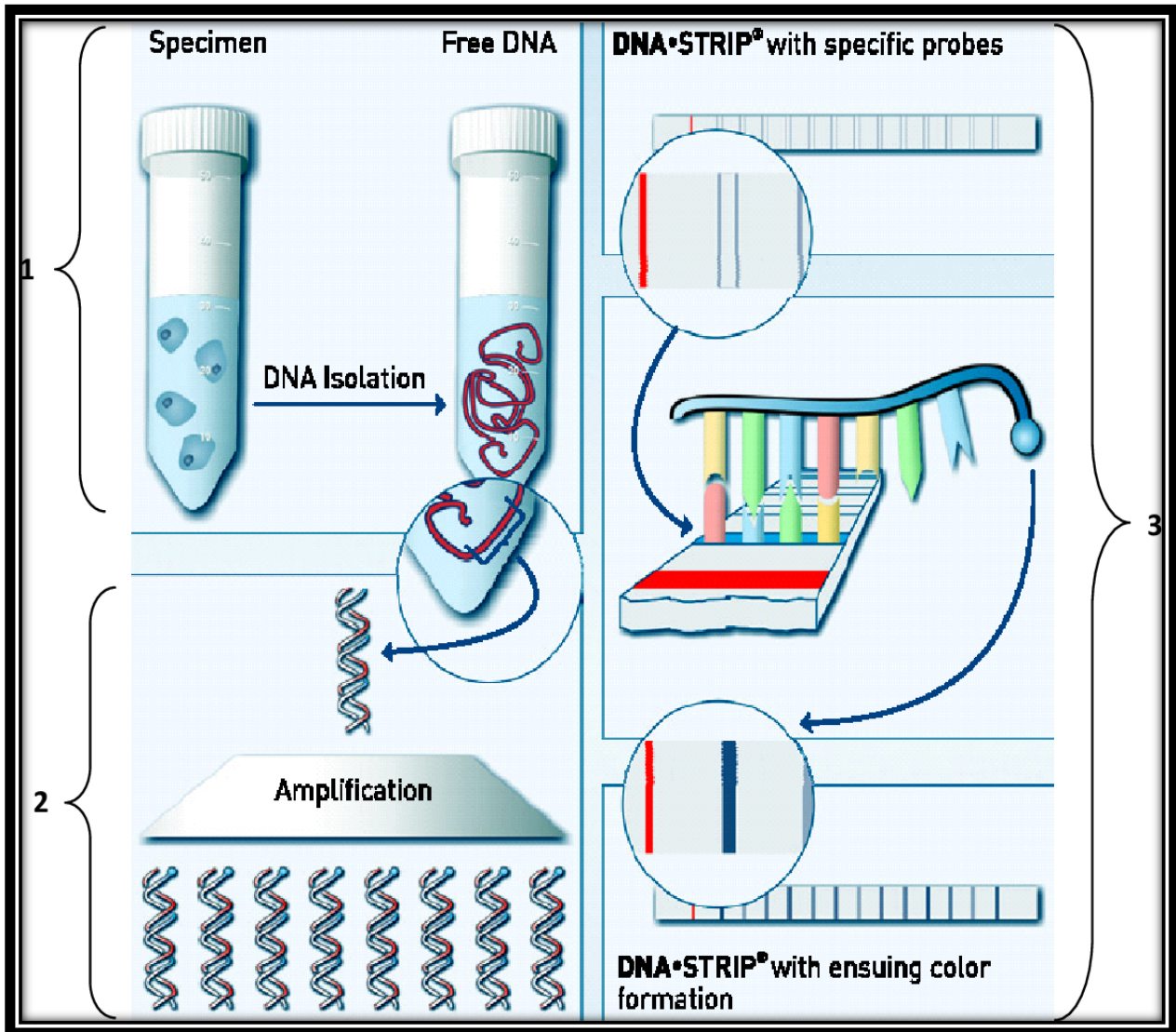


Figure 43: Technique d'hybridation inverse sur bandelette(89)

❖ Tests phénotypiques :

Les tests phénotypiques de référence pour l'étude de la sensibilité aux antituberculeux de première intention (rifampicine, isoniazide, éthambutol, streptomycine et pyrazinamide), ou antibiogramme, utilisent la méthode des proportions en milieux solides, mais récemment ils sont le plus souvent réalisés en milieu liquide (l'automate Bactec MGIT 960 ou VersaTREK)(90). Ces antibiogrammes sont majoritairement effectués à partir d'un premier isolat obtenu en milieu liquide. L'intérêt repose sur la diminution significative du délai de rendu du résultat de l'antibiogramme (10 jours en milieu liquide après une première culture, versus 3 à 4 semaines en milieu solide) (91).

Les antibiogrammes en milieu liquide automatisé sont très performants, des études montrent qu'ils peuvent être réalisés directement à partir d'échantillons avec examen direct positif permettant ainsi d'optimiser le délai de rendu de résultat. Toutefois la détermination de la sensibilité au pyrazinamide, est rendue difficile par la nécessité d'un pH acide et d'un inoculum élevé, entraînant souvent une détection d'une fausse résistance à cet antibiotique(92)(93).

La détermination de la sensibilité aux antituberculeux majeurs peut également être réalisée selon la technique d'observation microscopique de la sensibilité au traitement (MODS) qui repose sur l'observation microscopique quotidienne de BAAR dans des cultures issues d'expectorations en présence ou non d'antituberculeux. Cette technique peu coûteuse est surtout utilisée dans les pays en voie de développement où elle permet de détecter rapidement la présence de souche résistantes avec une sensibilité et une spécificité respectives de 100 et 94 % (94).

Bien qu'il n'existe pas de standardisation, la sensibilité des antituberculeux de 2e ligne peut également être testée en milieu liquide (Bactec MGIT 960) pour ce qui est de l'amikacine, la capréomycine, l'éthionamide, la kanamycine, l'ofloxacine, la moxifloxacine, le linézolide, l'acide para-amino salicylique et la rifabutine ou à l'aide

de microplaque Sensititre MYCOTB (Trek Diagnostics) ,qu'on peut observer sur la figure 44, comprenant 8 antibiotiques de 2e intention en plus des antituberculeux majeurs disposés dans des puits avec différentes concentrations : l'ofloxacine (OFL), la moxifloxacine (MXF), la rifampicine(RIF), l'amikacine(AMI), La streptomycine (STR), la rifabutine(RFB), l'acide para-amino salicylique(PAS), ethionamide (ETH), cycloserine (CYC), isoniazid (INH),la kanamycine (KAN) et l'éthambutol (EMB).(Figure 45)(95)(96)



Figure 44: Microplaque Sensititre™ MYCOTB AST et technique d'utilisation(97)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	OFL 32	MXF 8	RIF 16	AMI 16	STR 32	RFB 16	PAS 64	ETH 40	CYC 256	INH 4	KAN 40	BMB 32
B	OFL 16	MXF 4	RIF 8	AMI 8	STR 16	RFB 8	PAS 32	ETH 20	CYC 128	INH 2	KAN 20	BMB 16
C	OFL 8	MXF 2	RIF 4	AMI 4	STR 8	RFB 4	PAS 16	ETH 10	CYC 64	INH 1	KAN 10	BMB 8
D	OFL 4	MXF 1	RIF 2	AMI 2	STR 4	RFB 2	PAS 8	ETH 5	CYC 32	INH 0.5	KAN 5	BMB 4
E	OFL 2	MXF 0.5	RIF 1	AMI 1	STR 2	RFB 1	PAS 4	ETH 2.5	CYC 16	INH 0.25	KAN 2.5	BMB 2
F	OFL 1	MXF 0.25	RIF 0.5	AMI 0.5	STR 1	RFB 0.5	PAS 2	ETH 1.2	CYC 8	INH 0.12	KAN 1.2	BMB 1
G	OFL 0.5	MXF 0.12	RIF 0.25	AMI 0.25	STR 0.5	RFB 0.25	PAS 1	ETH 0.6	CYC 4	INH 0.06	KAN 0.6	BMB 0.5
H	OFL 0.25	MXF 0.06	RIF 0.12	AMI 0.12	STR 0.25	RFB 0.12	PAS 0.5	ETH 0.3	CYC 2	INH 0.03	POS	POS

Figure 45: Schéma d'une microplaque Sensititre™ MYCOTB montrant les antibiotiques utilisés et leurs concentrations en µg/ml(97)

❖ Tests génotypiques :

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) fait référence aux technologies de séquençage à haut débit utilisées pour déterminer la séquence nucléotidique d'un génome entier (WGS) ou d'une partie d'un génome (NGS ciblé) dans un seul volume de réaction biochimique. Le NGS est réalisée par des méthodes de séquençage qui sont capables de séquencer simultanément plusieurs fragments d'ADN en parallèle et qui sont ensuite reconstitués par assemblage de novo et alignés sur un génome de référence connu à l'aide d'outils bio-informatiques. Le NGS surmonte de nombreuses difficultés notables associées aux tests phénotypiques conventionnels ainsi que les limites d'autres tests moléculaires moins complets(98).

Le NGS est actuellement la seule approche capable d'interroger des centaines de cibles pangénomiques en parallèle et de tester simultanément la résistance à plusieurs médicaments antituberculeux de première et deuxième intention. En conséquence, il peut détecter des mutations rares qui sont généralement manquées par des analyses moléculaires rapides. Le séquençage permet également l'identification des espèces, le génotypage et la détection des populations mixtes et de l'hétérorésistance dans un échantillon (99).

Le NGS ciblé génère des données de séquence à des locus génétiques spécifiques. Les tests NGS ciblés tout-en-un sont disponibles commercialement et peuvent fournir un résultat complet sans avoir besoin de culture. Par exemple, le test Deeplex®-MycTB qui permet le génotypage d'espèces mycobactériennes et la prédiction de résistance pour jusqu'à 15 médicaments sur la base du séquençage de jusqu'à 18 cibles associées à la résistance.

Le WGS a un avantage par rapport au NGS ciblé car il peut fournir des informations sur l'ensemble du génome. Ceci est utile pour identifier les chaînes de

transmission, les groupes de maladies et les épidémies, ainsi que pour identifier de nouveaux mécanismes de résistance pour les médicaments existants et nouveaux. Le WGS ne peut actuellement être effectué de manière fiable et avec un bon rapport coût-efficacité qu'avec des souches bactériennes parce qu'il nécessite de grandes quantités d'ADN de bonne qualité, en revanche le NGS ciblé peut être appliqué directement sur des échantillons d'expectoration conservés(100).

Le NGS nécessite actuellement une infrastructure de laboratoire avancée et une expertise moléculaire très approfondi ce qui représente un défi d'intégration programmatique dans les flux de travail de laboratoire existants en raison des coûts perçus et des obstacles techniques.(101)

7) Traitement :

A. Principe et but :

La Tuberculose est une maladie curable si un traitement approprié est prescrit à temps ainsi que scrupuleusement respecté par le malade. Sur le plan collectif ce traitement a pour but de mettre un terme à l'épidémie mondiale de tuberculose, de limiter sa propagation et de réduire l'incidence et la mortalité liées à celle-ci. Individuellement, le traitement antituberculeux a trois objectifs principaux.

Le premier consiste à réduire rapidement la population de bactéries répliquées afin de résoudre les symptômes, prévenir la mort et prévenir la transmission de l'infection. Le deuxième vise à éliminer les sous-populations de bactéries persistantes qui pourraient causer une rechute après avoir arrêté le traitement et ainsi obtenir une guérison durable. Le troisième concerne la limitation de l'apparition des résistances aux médicaments pendant la thérapie. L'utilisation simultanée d'antibiotiques multiples ou « thérapie combinée » est nécessaire pour atteindre tous ces objectifs.

(102)

B. Moyens thérapeutiques :

Les médicaments antituberculeux sont regroupés en cinq groupes en fonction de l'efficacité, de la puissance, de l'expérience d'utilisation et de la classe des médicaments (tableau 14)(103)(104). Les médicaments du groupe 1 « première ligne » sont ceux recommandés pour le traitement de la tuberculose susceptible d'être sensible. Les médicaments « de deuxième ligne » (groupes 2, 3, 4) sont généralement réservés à la tuberculose résistante. Les médicaments de troisième intention (Groupe 5) ont une efficacité non encore prouvée dans le traitement de la tuberculose, bien que pour certains médicaments du groupe 5, cela reflète davantage une lacune dans notre connaissance que les insuffisances des médicaments eux-mêmes.(103)(105)

Tableau 14: Classification des antituberculeux(104)

Groupe 1	Antituberculeux oraux de première intention	Rifampicine(R) Isoniazide(H) Pyrazinamide(Z) Ethambutol(E)
Groupe 2	Antituberculeux injectables	Kanamicine(Km), Amikacine(AM), Capréomycine(Cm)
Groupe 3	Fluoroquinolones	Ofloxacin (Ofx), Lévoﬂoxacin (Lfx), Moxiﬂoxacin (Mfx).
Groupe 4	Antituberculeux oraux bactériostatiques de deuxième ligne	Éthionamide (Eto), Prothionamide (Pto), Cyclosérine (Cs), Térizidone (Trd), Acide paraaminosalicylique(PAS).
Groupe 5	Antituberculeux dont l'efficacité et la sécurité dans le traitement de la tuberculose résistante n'est pas prouvée	Clofazimine (Cfz), Amoxicilline/Clavulanate (Amx/Clv), Clarithromycine (Clr), Linézolide (Lzd), Thioacétazone (Thz), Imipénème/Cilastatine (Ipm/Cln), Isoniazide à forte dose.

❖ **Antibiotiques de première ligne :**

Les antituberculeux de première intention utilisés dans le traitement de la tuberculose au Maroc sont : l'isoniazide (H), la rifampicine (R), la streptomycine (S) la pyrazinamide (Z) et l'éthambutol (E) et leur posologie est adaptée selon le poids(106). Chacun de ces antibiotiques possède des propriétés antibactériennes propres à lui que ce soit au niveau des souches sensibles, du type d'action ou encore de la cible attaquée(104).

Ils existent sous formes combinées en proportion fixe: Isoniazide– Rifampicine (RH), Isoniazide–Rifampicine–Pyrazinamide (RHZ), et Isoniazide– Rifampicine–Pyrazinamide–Etambutol (RHZE). Ces présentations combinées permettront une simplification de l'administration du traitement(107).(Tableau 15 et 16)

Tableau 15: Posologie des formes combinées des antituberculeux de première ligne chez l'adulte(107)

Tranche de poids en Kg	Nombre de comprimés/Jour		
	Phase intensive	Phase de continuation	
	RHZE 150/75/400/275 mg	RH 300/150 mg et RH 150/75 mg	
[25-37]	2	1	0
[38-54]	2	1	1
<54	4	2	0

Tableau 16: Spectre antibactérien des antituberculeux de première intention(104)

Principe actif	Mycobactéries sensibles	Type d'effet	Cibles principales
Rifampicine	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>M.bovis</i> , <i>M. africanum</i> , <i>M.kansasii</i>	Bactéricide	Bactéries extracellulaire et intra- macrophagique
Isoniazide	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M.africanum</i>	Bactéricide	Bactéries extracellulaires de surface
Ethambutol	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M.Africanu</i> <i>M. kansasii</i> <i>M.avium</i> , <i>Mxenopi</i>	Bactériostatique	Bactéries extracellulaires et intramacrophagique.
Pyrazinamide	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. africanum</i>	Bactéricide	Bactéries intramacrophagique et ducaséum

❖ Antituberculeux de 2ème intention :

Les médicaments de seconde intention sont moins actifs et généralement plus toxiques que les médicaments essentiels. Ils sont destinés au seul traitement des cas résistants(108). Ils sont classés en six familles : les aminoglycosides, les peptides cycliques, les fluoroquinolones, les thioamides, la cyclosérine et l'acide para-aminosalicylique. Ces antibiotiques ciblent la synthèse des acides (désoxy)ribonucléiques, la synthèse protéique ou la production d'éléments de l'enveloppe essentiels à la survie du bacille tuberculeux .

La durée du traitement est allongée de 18 à 24 mois est ils ne doivent être administrés qu'avec une assistance médicale.(109)

C. Indications :

Le protocole et la durée du traitement de la TB pulmonaire est bien codifié par les autorités de santé nationales et internationales. En fonction de la TB rencontrée (TB-maladie ou TB-infection), de sa localisation et de son degré de gravité, du résultat du frottis, du résultat de l'antibiogramme, des antécédents de traitement du patient , des schémas thérapeutiques normalisés adaptés ont été mis en place en fonction du type de tuberculose rencontré mais aussi en fonction des systèmes de santé des pays qui auront à les appliquer.

❖ Règles générales de la conduite du traitement :(106)

Le traitement est divisé en deux phases, une phase intensive pour éliminer rapidement la majorité des bacilles et pour prévenir l'émergence de résistance. Elle associe au moins trois antituberculeux. Une phase de continuation permettant d'éradiquer les bacilles dormants et on y utilise en général moins de médicaments. L'administration est quotidienne au cours des deux phases du traitement, en prise unique, matinale, à jeun, de préférence 1 heure avant le repas ou bien 3 heures après le dernier.

La durée du traitement doit être suffisante avec une bonne observance thérapeutique et surveillance clinico-bactériologique durant toute la période du traitement. Enfin l'information du patient et son entourage sur la nature de la maladie, la durée du traitement et le risque de contagiosité.

❖ Tuberculose pharmaco-sensible :

Le traitement standardisé de la TB maladie, qu'elle soit pulmonaire ou extrapulmonaire, d'une durée de six mois à neuf mois, comporte deux phases. Pendant les deux premiers mois (phase initiale), le traitement repose sur une quadrithérapie associant INH, RIF, PZA, et EMB. Il s'en suit une bithérapie (phase de continuation) d'une durée de quatre à sept mois alliant RIF et INH(107)(110).

Le suivi thérapeutique est un élément fondamental du traitement antituberculeux. Il doit se faire de manière systématique une fois par mois au cours de la phase intensive, puis tous les 2 mois jusqu'à l'achèvement du traitement.

L'évaluation doit comprendre un examen clinique, la recherche d'effets indésirables, l'appréciation de l'adhésion du patient au traitement et enfin un suivi bactériologique par examen direct et radiologique tous les 2 mois jusqu'à la fin du traitement.

Chez les patients qui nécessitent un retraitement de la TB, il n'est plus recommandé d'utiliser le schéma thérapeutique empirique de catégorie II « 2S(RHZE)/1RHZE/5(RHE) » qui avait été remplacé par « 3RHZE/5(RHE) ». Un test de sensibilité aux antituberculeux doit être conduit avant le choix du schéma de traitement, et sur la base du profil retrouvé, un schéma thérapeutique standard de 1ère intention peut être répété, si aucune résistance n'a été documentée. En cas de rechute précoce survenant en moins de 2 ans, il faut prescrire le schéma « 2RHZE/7RH »(107). (Tableau 17)

Tableau 17: Schémas thérapeutiques préconisés pour le traitement de la tuberculose au Maroc(107)

Type de tuberculose	Phase d'attaque (mois)	Phase de continuité (mois)
<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculose pulmonaire à microscopie positive. • Les tuberculoses aiguës et graves: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tuberculose miliaire. ○ Tuberculose multifocale ○ La tuberculose broncho-pneumonique étendue. ○ La tuberculose intestinale, rénale, péricardique. ○ La tuberculose extensive chez les sujets vivant avec le VIH. • Tuberculose pulmonaire à microscopie négative. • Tuberculose pulmonaire à microscopie négative et à culture positive. • Primo-infection tuberculeuse. • Tuberculose extrapulmonaire 	2 (RHZE)	4 (RH)
<ul style="list-style-type: none"> • La tuberculose neuro-méningée. • La tuberculose ostéo-articulaire (y compris le mal de pott) 	2 (RHZE)	7 (RH)
<ul style="list-style-type: none"> • Rechute. • Echec de traitement. 	3 (RHZE)	5 (RHE)

❖ Tuberculose pharmaco-résistante :

La tuberculose est dite pharmaco-résistante lorsque la souche de *M.tuberculosis* responsable de la maladie est résistante à un ou plusieurs antituberculeux majeurs. L'impact de la pharmaco-résistance sur le traitement antituberculeux, varie selon le ou les médicaments auxquels la souche est résistante, et témoigne du rôle différent mais complémentaire de chaque agent dans le traitement .La prescription inadéquate d'antituberculeux, la non observance du traitement, et plus rarement, la malabsorption des antituberculeux ont augmenté la prévalence de la tuberculose pharmaco-résistante(111)(112).

On distingue plusieurs types de résistances selon les résultats des tests de sensibilités aux anti-bacillaires :(112)(113)

- La résistance primaire : Elle correspond à toute résistance enregistrée avant le début du premier traitement antituberculeux du patient ou moins d'un mois après le début du traitement.
- La résistance secondaire ou acquise : Elle correspond à une résistance apparue après le traitement mal conçus, mal surveillés ou mal suivis.
- Mono-résistance : résistance à un seul antituberculeux de première intention.
- Poly-résistance : résistance à plus d'un antituberculeux de première intention, en dehors de l'association rifampicine-isoniazide.
- Multi-résistance : résistance à au moins l'isoniazide et la rifampicine.
- Ultra-résistance ou résistance extensive : Une souche de Mycobactérie est dite « ultra-résistante » si elle présente à la fois une multi-résistance en plus d'une résistance au moins à une Fluoroquinolone et à un agent injectable de 2ème ligne : Kanamycine, Amikacine, Capréomycine.

En dépit de sa toxicité, c'est la durée du traitement, le plus souvent supérieure à six mois, qui est à l'origine de la mauvaise observance des patients. Ce phénomène est la principale cause derrière l'apparition de souches résistantes aux antibiotiques de première ligne nécessitant ainsi l'emploi de ceux de seconde ligne. Cependant, Les antibiotiques de seconde ligne sont moins efficaces et plus toxiques que ceux de première intention rendant ainsi le traitement bien plus compliqué qu'en présence d'une souche sensible(114).

Les lignes directrices de l'OMS sur les schémas thérapeutiques à adopter dépendent essentiellement du type de résistance retrouvée mais elle reste conditionnelle et de très faible certitude quant à l'estimation de l'effet.(115)

❖ Prévention :

➤ La Vaccination :

Le BCG est le seul vaccin vivant d'origine bactérien chez l'homme, résultant d'un atténuation de la virulence de *M.bovis* (Calmette et Guérin en 1921). Il est appliqué massivement depuis la fin de la seconde guerre mondiale et a montré une efficacité très variable d'une population à une autre. Il est injecté par voie strictement intradermique dans le bras gauche au-dessus de l'insertion distale du muscle deltoïde sur l'humérus, à la dose de 0.1 ml chez les enfants âgés de plus d'un an et à moitié dose (0.05 ml) chez les enfants âgés de moins d'une année. Le BCG stimule une réaction immunitaire à médiation cellulaire et humorale de l'organisme sans pour autant provoquer la maladie(116).

Le vaccin BCG confère une meilleure protection contre les formes graves de TB (milliaire, extrapulmonaire et méningée) que contre les formes pulmonaires. Il n'empêche pas la survenue d'une primo-infection tuberculeuse, et encore moins la réactivation d'une TB pulmonaire latente. Son effet sur la transmission du bacille tuberculeux est par conséquent limité(117).

Néanmoins, l'OMS maintient ses recommandations concernant la vaccination systématique des enfants dès la naissance dans les pays à forte prévalence de TB du fait de l'effet protecteur avéré du vaccin BCG contre la méningite tuberculeuse et la TB disséminée chez l'enfant (118).

Suite au décret du ministère de la santé, la réglementation au Maroc préconise la vaccination pour chaque naissance dès le premier mois, en l'intégrant au programme national d'immunisation.

❖ **Chimioprophylaxie :**

Elle est prescrite pour prévenir une infection tuberculeuse ou pour prévenir sa progression vers une maladie tuberculeuse. Ce traitement préventif permet chez l'immunocompétent de réduire l'incidence de la tuberculose maladie de 50 à 65 % et repose classiquement sur l'isoniazide (10 mg/kg par jour avant l'âge de deux ans et 5 mg/kg par jour au-delà, sans dépasser 300 mg/ jour), soit en monothérapie pendant neuf mois, soit en association avec la rifampicine (première option chez l'enfant), ce qui permet de diminuer la durée de traitement à trois mois et pourrait favoriser l'observance(119).

Les circonstances menant à proposer un traitement de l'infection tuberculeuse latente varient d'un pays à l'autre, notamment en fonction des données épidémiologiques, du niveau de développement du système de santé, et du taux de couverture de la vaccination par le BCG du pays considéré (120).

Généralement la chimioprophylaxie est indiquée chez les sujets qui vivent avec le VIH et les enfants âgés de moins de 5 ans qui sont des contacts personnes atteintes de tuberculose ce pendant une tuberculose active doit être exclue. Les patients atteints de maladies générales chroniques sous chimiothérapie ou immunosuppresseurs, ainsi que les patients mis sous anti TNF α (Maladie de Crohn) sont aussi concernés par cette chimiothérapie préventive.(121)

II. Discussion des résultats épidémiologiques :

1) Incidence:

Au Maroc, la tuberculose sévit sous forme endémique. Le nombre de cas de tuberculose enregistrés en 2020 est de 29.018 cas, toutes formes confondues, correspondant à une incidence notifiée de 80 cas pour 100.000 habitants. La proportion de la forme pulmonaire était la plus élevée, avec 51% des cas.

La région Fès–Meknès rejoint l'incidence nationale avec 79 cas pour 100.000 habitants tandis que la région Tanger–Tétouan–Al Hoceima reste la plus touchée avec 115 cas pour 100.000 habitants.. et la région du Draa–Tafilalet la moins touchée avec une incidence notifiée de 22 cas par 100.000 habitants.(3) (Tableau 18)

Dans notre étude l'incidence notifiée enregistrée de la tuberculose, en 2020, était de l'ordre de 81 rejoignant ainsi la moyenne nationale et les résultats régionaux. La localisation pulmonaire représentait la majorité des cas avec 60 %, cette prédominance étant essentiellement due à l'affinité du *M.tuberculosis* pour cet organe.

La TB étant intimement liée à la précarité socio-économique, sévit surtout au niveau des quartiers où la densité de la population est très élevée, des zones périurbaines et des grandes agglomérations. Cela peut expliquer la concentration de l'incidence le plus élevé de la tuberculose à l'échelle nationale au niveau de l'axe urbain : Casablanca, Rabat, Tanger.

Tableau 18: Incidences régionales notifiées de la tuberculose au Maroc

Régions du Maroc	Incidence notifiée de la tuberculose en 2020 par 100.000 habitants
Tanger-Tétouan-Al Hoceima	115
Rabat-Salé-Kenitra	106
Grand Casablanca-Settat	99
Guelmim-Oued Noun	83
Fès-Meknès	79
Souss-Massa	63
Eddakhla-Oued Eddahab	59
Oriental	56
Laayoun-Sakia El Hamra	53
Marrakech-Safi	51
Béni Mellal-Khenifra	46
Draa-Tafilalet	22

La cible 6-Cdes Objectifs du Millénaire pour le Développement (6C-OMD) établie par l'OMS et qui consiste à inverser la tendance évolutive de la TB entre 1990 et 2015, avec une baisse de l'incidence et de la mortalité, a été atteinte par le Maroc.

Cette tendance baissière a été poursuivie après 2015, l'incidence estimée par l'OMS et la mortalité ont baissés respectivement de 34% et 51% entre 1990 et 2019. (Figure 42)

Cela a été possible grâce aux performances du Programme National de Lutte Antituberculeuse (PNLAT), notamment : le taux de détection de TB est passé de 75% à 88%, ce qui a permis de traiter et guérir plus de 700.000 patients, le taux de succès thérapeutique quant à lui, a été maintenu à plus de 86% depuis 1995 (89% en 2019) et le taux d'interruption du traitement et de perdus de vue a été abaissé de 10% à 7,4%.(3)

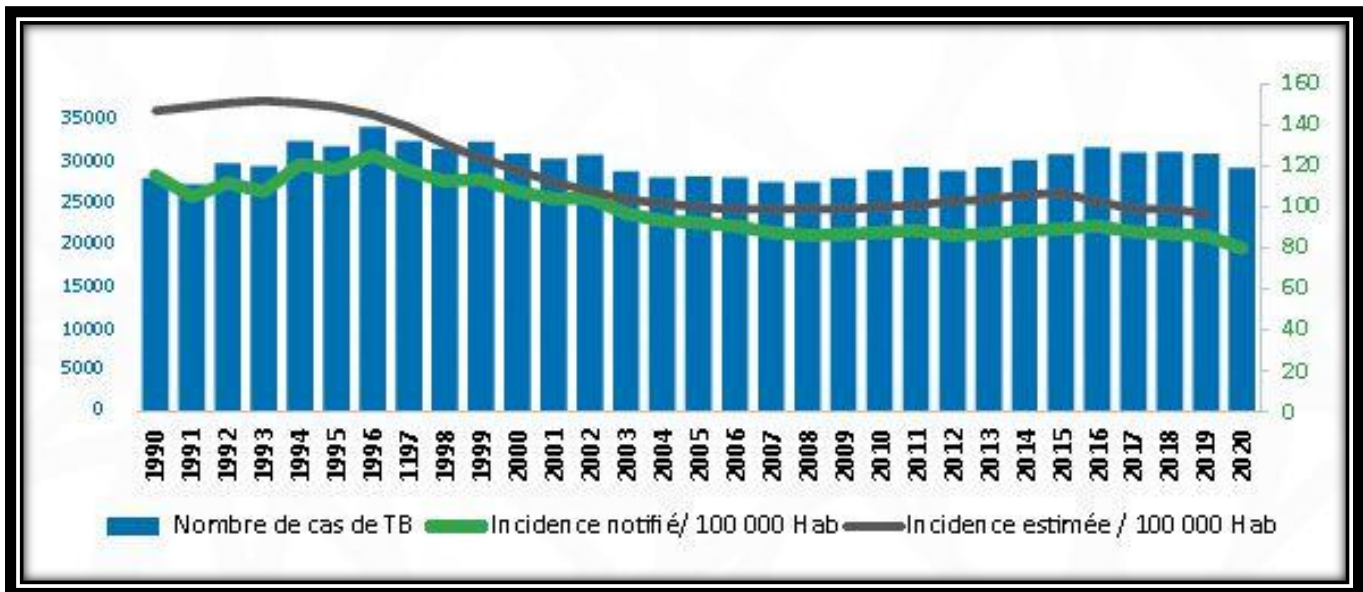


Figure 46: Evolution des cas et de l'incidence de la tuberculose au Maroc entre 1990 et 2020(3)

Au niveau mondial, l’OMS estime que le nombre des nouveaux cas de tuberculose toute forme est de 10 millions en 2019.

Le rapport annuel montre que les pays en développement sont les plus touchés (95 % des cas) et en particulier la Région de l’Asie du Sud–Est(44 % des nouveaux cas) et l’Afrique (28 % des nouveaux cas).

L’incidence de la tuberculose varie entre 150 à 400 cas pour 100 000 habitants dans la majorité des pays de ces régions, et plus de 500 cas pour 100 000 dans les philippines et l’Afrique du sud.(122)(Tableau 19) (Figure 47)

Tableau 19: Incidence de la tuberculose dans certains pays d'Afrique et d'Asie(122)(123)

Pays	Incidence pour 100 000 Habitants
Afrique du sud	615
Philippines	554
Mongolie	428
R.D.C	320
Indonésie	312
Cote d'ivoire	137
Russie	71
France	8
Allemagne	6
Danemark	4

L'incidence moyenne de la tuberculose dans les pays de la région européenne de l'OMS était de 26 cas par 100.000 habitants en 2020, les pays de l'Europe de l'Ouest étant les moins touchés avec une incidence notifiée ne dépassant pas 10 cas par 100.000 habitants comme c'est le cas pour le Royaume-Uni, L'Allemagne et la France.

Les incidences notifiées les plus hautes ont été enregistrées surtout dans les pays de l'Europe de l'Est, avec 71 cas pour 100.000 habitants pour la Fédération de Russie, 65 cas par 100.000 habitants pour l'Ukraine et 60 cas par 100.000 habitants notifiés en Roumanie. (123)(Figure 48)

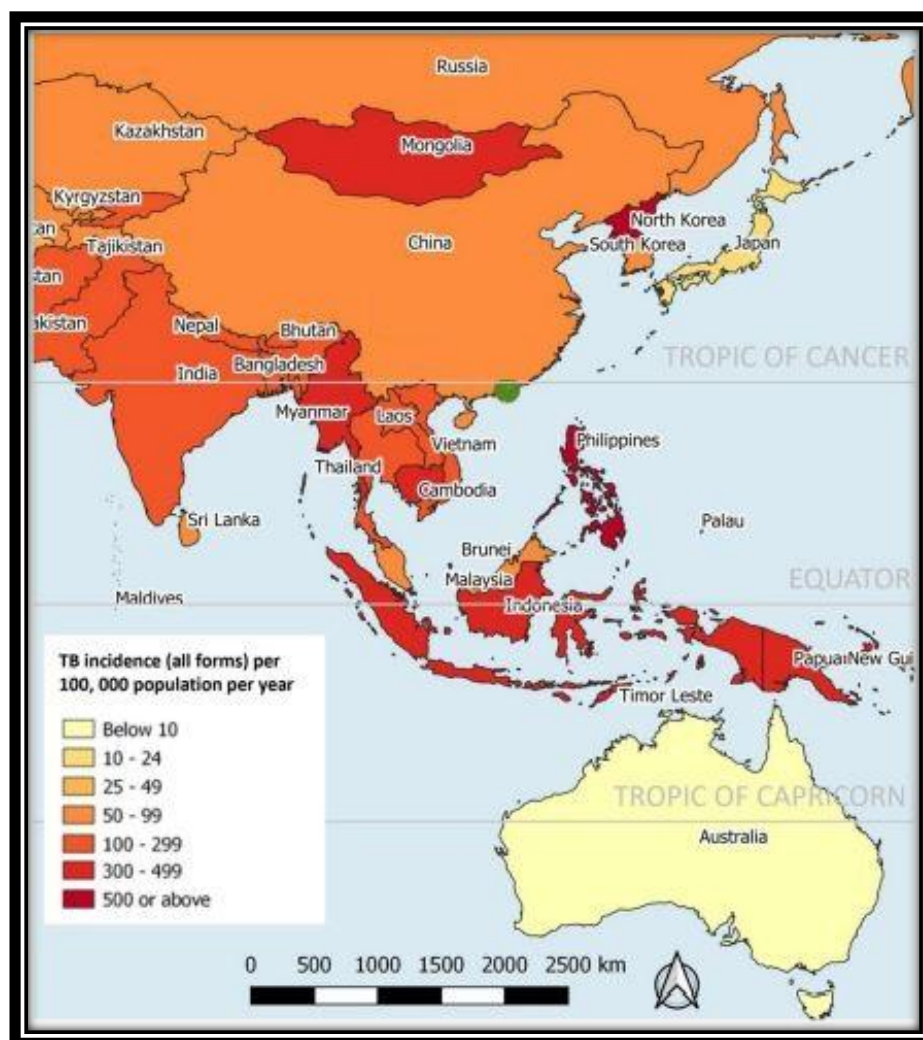


Figure 47: Répartition de l'incidence de la tuberculose dans les pays d'Asie(122)

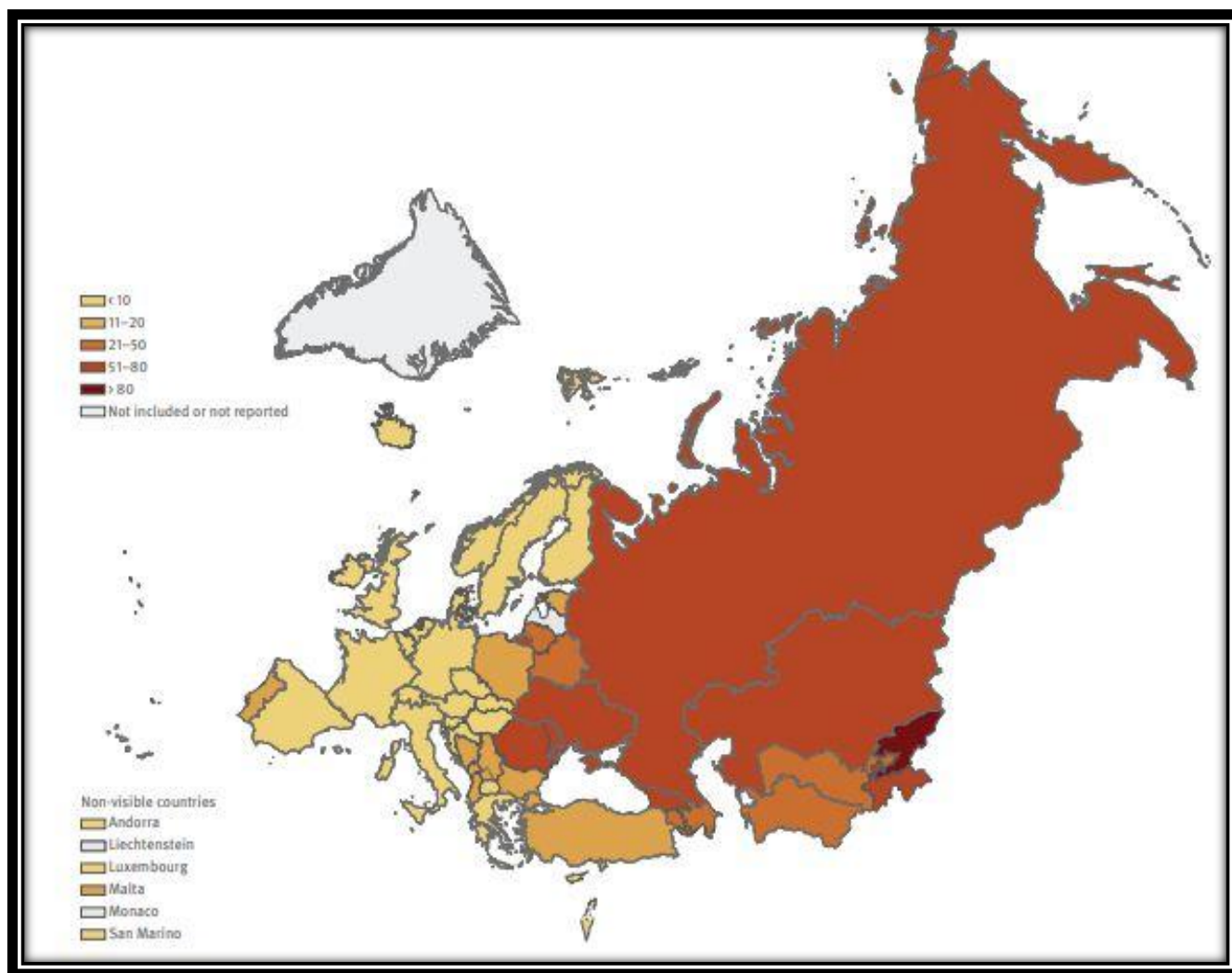


Figure 48: Répartition de l'incidence de la tuberculose en Europe(123)

2) Age :

Dans notre étude toutes les tranches d'âges étaient concernées et plus particulièrement celle des adultes jeunes entre 15 et 44 ans avec 71% des cas, ce qui montre que la tuberculose pulmonaire atteint surtout la tranche de l'adulte jeune.

En 2020 la répartition selon l'âge au Maroc a montré que la tuberculose prédomine chez les personnes entre 15 ans et 44 ans, avec un pourcentage de 63%(3).

Nos résultats concordent avec d'autres études et enquêtes réalisés partout dans le monde, montrant que la tranche d'âge la plus touchée par la tuberculose pulmonaire représente le contingent actif de la société. Cela est expliqué par l'exposition importante à l'environnement extérieur, mais aussi aux conditions de travail et de logement imposées par les différents domaines d'activité professionnelle. (Tableau 20)

Tableau 20: Comparaison des tranches d'âge atteinte par la tuberculose selon la littérature

Série	Age Moyen	Tranche d'âge la plus touchée
Jebrari M. (Tanger)(124)	38,7	15-44 (68%)
Bentajer F. (Kalaa Sraghna)(125)	39	11-44 (66%)
Niang S. (Sénégal)(126)	36,5	14-45 (75%)
Saidani A. (Tunisie)(127)	41 ,8	15-44 (70%)
Amadou M. (Niger)(128)	42,3	15-44 (60%)
Ferraz F. (Brésil)(129)	40,2	15-60 (77%)
Ning T.(Chine)(130)	47,6	18-60(67%)
Notre série	36	15-44(71%)

3) Sexe :

Au cours de la période d'étude, la répartition globale des cas de tuberculose en fonction du sexe montre une nette prédominance masculine (77 %), Le sex-ratio H/F étant de 3,3.

De même au niveau national, le sexe masculin est prédominant avec un sexe ratio de 1,5(3).

Nos résultats sont aussi comparables à ceux d'autres études nationales et internationales menées sur l'épidémiologie de la tuberculose pulmonaire.(Tableau 21)

Cette nette prédominance pourrait être expliqué par le mode vie différents entre les deux sexes(activité, déplacement...) mais aussi aux habitudes toxiques (tabagisme, alcoolisme...) beaucoup plus fréquente chez l'homme.

Tableau 21:Comparaison du sex-ratio selon la littérature

Série	Hommes	Femmes	Sexe ratio
Bentajer F (Kalaa Sraghna)(125)	78%	22%	3,5
Nacer L (Algérie) (137)	64%	36%	2,3
NiangS. (Sénégal)(126)	69%	31%	2,2
Saidani A. (Tunisie)(127)	93%	7%	7
Coulibaly M. (Mali)(131)	79%	21%	3,5
Mistry S. (Inde)(132)	53%	48%	1,1
Qing Z. (Chine) (133)	72%	23%	2,61
Ferraz F. (Brésil)(129)	62%	31%	2,2
Notre série	77%	23%	3,3

4) Origine géographique :

Les résultats de notre étude montrent que la majorité des patients étaient issus du milieu rural avec (56%) contre (44%) pour le milieu urbain.

Ces résultats rejoignent ceux de la littérature notamment celle de Bentajer(125)et de Sobh(134), alors que dans les séries de Amadou(128) et Niang(126)on retrouve que les patients issus du milieu urbain représente la majorité avec respectivement 70% et 74%.(Tableau 22)

Tableau 22:Comparaison de l'origine géographique des patients tuberculeux selon la littérature

Série	Milieu urbain	Milieu rural
Bentajer F.(125)	41%	59%
Sobh M.(134)	47%	53%
Amadou M.(128)	70%	30%
Niang S.(126)	74%	26%
Ning T (Chine)(130)	7%	93%
Khazaei S. (Iran)(135)	61%	39%
Notre série	44%	56%

L'augmentation des cas de tuberculose dans les zones rurales pourrait s'expliquer par la pauvreté, les conditions sociales précaires, l'assainissement insuffisant du lait et l'exposition professionnelle aux animaux infectés.

Alors que la discordance avec les études subsahariennes et iranienne pourrait être expliquée par la concentration de la population de la zone de notre étude dans le milieu rural plutôt que dans le milieu urbain.

5) Confirmation Microbiologique :

Dans notre étude la tuberculose pulmonaire a été confirmée microbiologiquement dans 89% des cas.

Ces résultats concordent avec ceux des séries nord africaines par exemple : Bentajer(125) et Sobh(134) avec respectivement 84% et 82% de cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive, alors qu'il reste supérieures à ceux des séries subsaharienne comme Amadou(128)et Ngama(136) en avec des taux respectifs de 64% et de 31,9%.(Tableau 23)

Tableau 23: Comparaison des taux de confirmation biologique selon la littérature

Série	Région	Taux de TPM +
Bentajer F.(125)	Kalaa Sraghna	84%
Tekpa G	République Centrafricaine	26%
Sobh M.(134)	Egypte	82%
Niang S.(126)	Sénégal	76%
Amadou M.(128)	Niger	64%
Ngama C.(136)	R.D.C	31,9%
Khazaei S.(135)	Iran	60,8%
Ning T. (130)	Chine	52%
Notre série	EL Hajeb	89%

6) Traitement :

Plusieurs objectifs ont été fixés dans le programme national de lutte antituberculeuse, couvrant la période 2018–2021, dont principalement une diminution du nombre de décès liés à la tuberculose à moins de 40% à l’horizon 2021 par rapport à 2015 et une augmentation du taux de détection et de succès thérapeutique, ce dernier est maintenu à plus de 85% depuis 1995.

En 2020, le taux de succès thérapeutique national était de l’ordre de 89%, avec un taux de patients perdus vus qui a baissé de 11% à 7,5%(3).

Durant la période de notre étude, le taux de guérison dans la province d’El Hajeb était de l’ordre de 87% avec un taux de perdus de vue atteignant les 11% et un taux d’échec thérapeutique de 2%.

Nos résultats rejoignent le résultat national et les résultats de certaines études comme celle de SOBH(134) avec 88% et celle de Mistry (132) avec 92% alors qu’ils restent supérieurs à ceux retrouvés dans des études nationales comme BENTAJER(125) avec 80% et JEBRARI (137) avec un taux de succès thérapeutique de 79%.(Tableau 24)

Tableau 24: Comparaison du taux de succès thérapeutique selon la littérature

Série	Taux de succès thérapeutique
Bentajer F(125)	80%
Jebrari M(124)	79%
Sobh E.(134)	88%
Amadou S.(128)	81%
Mistry S. (132)	92%
Mijiti P.(138)	87%
Atif M.(139)	68%
Notre série	87%

7) Limites de l'étude :

Notre étude a été confrontée à plusieurs contraintes, notamment le manque de certaines données de patients à savoir :

- la profession exercée.
- les antécédents (Tabagisme, HIV, Maladie auto-immune...).
- les données de l'examen clinique.
- le bilan biologique
- Les clichés radiologiques

Cela étant essentiellement dû au fait que l'admission et le suivi des patients est assuré par les centres de santé référents ou au niveau de l'hôpital provincial d'El Hajeb.

En ce qui concerne les investigations microbiologiques portant sur les cas de retraitement, le CDTMR de la ville d'EL Hajeb n'a été doté du dispositif GenXpert MTB/RIF qu'en 2020.

Le suivi des cultures en milieu Lowenstein-Jensen n'a pas été possible vu la nature rétrospective de notre étude.

Par conséquent, cette étude a été dans l'incapacité de dresser un profil épidémiologique exhaustif comportant tous les paramètres étudiables, et a été limitée aussi en matière de recherche des souches résistantes de *M.tuberculosis* et des différents facteurs qui ont abouti aux cas d'échecs thérapeutiques enregistrés dans notre enquête.

CONCLUSION

La tuberculose demeure actuellement un problème majeur de santé publique, faisant partie des pathologies infectieuses les plus répandues et les plus meurtrières au monde, surtout dans les pays en voie de développement dont le Maroc.

Notre étude donne un aperçu sur l'état des lieux, l'évolution et les résultats concernant la lutte contre la tuberculose pulmonaire dans la province d'El Hajeb entre 2018 et 2020.

Nos résultats ont montré que les objectifs du PNLAT relatifs à l'incidence, à la confirmation microbiologique et au taux de succès thérapeutique, ont été atteints. D'une autre part, en termes de déterminants démographiques, notre étude rejoint le profil dressé au niveau régional et national.

Les résultats obtenus dans notre étude aspirent quelques recommandations impliquant tous les intervenants dans la lutte contre la tuberculose :

- Faciliter l'accès aux soins, notamment pour la population issue du milieu rural, et ce par l'augmentation du nombre de CDTMR dans la région.
- Doter les structures de soins avec des moyens techniques et logistiques qui permettront une meilleure prise en charge et suivi thérapeutique des patients.
- Organiser des campagnes de dépistage contre la maladie tuberculeuse, spécialement chez les jeunes et la population issue du milieu rurale.
- Lutter contre le *M.bovis*, par la sensibilisation à propos du risque de contamination à partir du bétail et des produits laitiers non pasteurisés.
- Essayer de lutter contre la pauvreté et la précarité, en améliorant les conditions de vie de la population.

ANNEXE

FICHE D'EXPLOITATION :

I. IDENTITE :

a) Nom :

b) Sexe :

Masculin	<input type="checkbox"/>
Féminin	<input type="checkbox"/>

c) Age :

d) Lieu de résidence :

RURAL	<input type="checkbox"/>
URBAIN	<input type="checkbox"/>

II. DONNEES PARACLINIQUES :

1) Statut de la maladie :

(a) Nouveau cas :

(b) Rechute :

2) Confirmation microbiologique :

TPM +	<input type="checkbox"/>
TPM 0	<input type="checkbox"/>

III. DONNEES EVOLUTIVES :

1) Traitement achevé :

2) Guérison :

3) Echec :

4) Perdus de vue :

RESUME

RESUME

Titre : Profil épidémiologique de la tuberculose pulmonaire dans la province d'El Hajeb entre 2018 et 2020.

Mots clés : Tuberculose pulmonaire, Mycobacterium du complexe tuberculosis, Bacilloscopie, Epidémiologie,

La tuberculose est une maladie infectieuse et contagieuse due à une mycobactérie du complexe Tuberculosis, elle continue à présenter un problème majeur de santé publique dans les pays en voie de développement en particulier au Maroc. L'objectif de cette étude est d'établir et d'analyser le profil épidémiologique de la tuberculose pulmonaire dans la province d'El Hajeb.

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, menée de janvier 2018 à décembre 2020 concernant les cas de tuberculose pulmonaire déclarés au centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires de la province d'El Hajeb.

Un total de 368 cas de tuberculose pulmonaire a été enregistré durant la période de notre étude, soit une incidence moyenne de 46 cas pour 100 000 habitants.

L'âge moyen dans notre série était de 36 ans, avec la majorité des patients (71% des cas) appartenant à la tranche d'âge comprise entre 15-44 ans. Le sexe masculin représentait 77% des cas contre 23% de sexe féminin, avec un sexe ratio de 3,3. Dans notre étude, les patients résidaient majoritairement dans le milieu rural avec 56% contre 44% pour les centres urbains. La tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+) était la forme la plus fréquente avec 89% des cas diagnostiqués par bacilloscopie. Le taux de succès thérapeutique était de 87% tandis que celui de l'échec était de 2% alors que 11% des cas ont été perdus de vue.

Les résultats de notre étude rejoignent ceux retrouvés à l'échelle régionale et nationale. La stabilisation de la courbe d'évolution de l'incidence de cette maladie, et l'amélioration du taux de couverture diagnostique et du taux de succès thérapeutique, constituent des avancées exceptionnelles reconnues mondialement.

Malgré ces résultats remarquables, les progrès de lutte contre la tuberculose pulmonaire au Maroc restent largement influencés par plusieurs déterminants sociaux-économiques et environnementaux nécessitant ainsi une conjonction des efforts dans un cadre multisectoriel, en convergence avec la stratégie nationale visant à éradiquer ce fléau à l'horizon 2030

ABSTRACT:

Title: Epidemiological profile of pulmonary tuberculosis in the region of El Hajeb from 2018 to 2020.

Keywords: Pulmonary tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis complex Bacilloscopy, Epidemiology.

Tuberculosis is an infectious and contagious disease caused by the Mycobacterium tuberculosis complex. It represents a major public health problem in the developing countries such as Morocco. The aim of our study is to establish and to analyze the epidemiological profile of pulmonary tuberculosis in El Hajeb province.

This work is a descriptive and retrospective study, lead from January 2018 to December 2020, and conducted about pulmonary tuberculosis cases registered in the diagnostic center of tuberculosis and respiratory diseases at the province of El Hajeb.

A total of 368 cases of pulmonary tuberculosis have been recorded during the period of our study, equivalent to a mean incidence of 46 cases per 100 000 population.

The mean age was 36 years, and the majority of our patients (71%) belonged to the [15–44] years age group. Men were more frequently affected by pulmonary tuberculosis (77%) with a sex ratio M/F of 3,3. The patients included in our study were mostly living in rural areas with 56% of cases. Smear positive pulmonary tuberculosis was the most frequent form as 89% of the patients were diagnosed by bacilloscopy. Therapeutic success rate was 87%, while the failure rate was 2% and 11% of the patients were lost to follow-up.

The results of our study align with those found regionally and nationally. The stabilization of the incidence evolution curve, the improvement of the diagnostic

coverage and therapeutic success rate, represent exceptional breakthroughs recognized worldwide.

Despite of these remarkable results, the advances in the fight against pulmonary tuberculosis in Morocco are still influenced by many socio-economic and environmental factors, which need a conjunction of efforts in a multi-sectoral approach and in convergence with the national strategy that aims to eradicate tuberculosis by the year of 2030.

.

ملخص :

العنوان: الحالة الوبائية لمرض السل الرئوي بإقليم الحاجب بين 2018 و 2020

يعتبر السل مرضا معديا تتسبب به بكتيريا الفطرية السلية, و يمثل مشكلة كبيرة للصحة العامة لاسيما بالنسبة للبلدان النامية عامة والمغرب خاصة. تهدف هذه الدراسة إلى تحليل و تقييم الوضعية الوبائية لمرض السل الرئوي في إقليم الحاجب.

العمل الذي بين أيديكم دراسة وصفية و رجعية لحالات السل الرئوي التي تم تسجيلها بمركز تشخيص السل و الأمراض التنفسية التابع لإقليم الحاجب و ذلك في الفترة الممتدة بين يناير 2018 و دجنبر 2020.

لقد تم تسجيل 368 حالة مصابة بمرض السل الرئوي في هذه الفترة, أي ما يوافق 46 حالة لكل 100000 نسمة و ينتمي غالبية المرضى للفئة العمرية ما بين 15 و 40 سنة مع عمر متوسط يناهز 37 سنة.

يعتبر الذكور أكثر عرضة للإصابة بهذا المرض 77 بالمائة مع نسبة بين الجنسين قدرت ب 3,3 كما أن نسبة الحالات القاطنة بالمجال القروي كانت تشكل 56 بالمائة من مجموع المرضى. تم تشخيص 89 بالمائة من الحالات بالتنظير العصوي, و بلغت نسبة النجاح العلاجي 87 بالمائة أيضا, بينما بلغت نسبة الفشل 2 بالمائة.

يمكن القول أن النتائج المحصل عليها تتوافق مع المعطيات المتوفرة جهويا و وطنيا, حيث يعتبر الحكم في نسبة الانتشار, و تحسين التغطية التشخيصية و النجاح العلاجي مكتسبات معترف بها عالميا. رغم هذه النتائج المبهرة, تبقى الجهود المبذولة في إطار محاربة داء السل الرئوي مرتبطة بمجموعة من العوامل السوسيو-اقتصادية و البيئية والتي تستوجب مقاربة شمولية بالتوازي مع الإستراتيجية الوطنية للقضاء على السل في أفق 2030.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Organisation Mondiale de la Santé.** *Tuberculosis situation Report.* 2020.
2. **Royaume du Maroc , Ministère de la santé.** *Plan stratégique national pour la prévention et le contrôle de la tuberculose au Maroc.* 2018–2021.
3. **Ministère de la santé, Royaume du Maroc.** Progres de la lutte anti-tuberculeuse au Maroc. 2021, Vol. 38(78), p. 22.
4. **Collège des enseignants en pneumologie,.** *Référentiel du Collège des Enseignants de Pneumologie (CEP) pour la préparation des ECN;Item159.* s.l. : S-édition, 2020.
5. **J, Freney** *Précis de Bactériologie Clinique – 3e édition..* 2007, Précis de Bactériologie Clinique – 3e édition.
6. **C, Billy** *Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte..* 2004, EMC – Maladies Infectieuses, Vol. 1(2), pp. 81–98.
7. **Haut Commissariat au Plan , Délégation Fes–Meknes,Royaume du Maroc.** Monographie de la ville d'El Hajeb. 2019.
8. **Nerlich AG., H. Rohrbach, A. Zink** *Investigations on the occurrence and frequency of specific diseases during various time periods in the necropolis of thebes–West..* 2002, Paleopathology of ancient Egyptian mummies and skeletons.
9. **Blic, J** *la tuberculose ou l'histoire d'une urgence mondiale..* 2005, Archives de Pédiatrie, Vol. 12(S73).
10. **LF, Ayvazian.** History of tuberculosis. *Lung biology in health disease.* 1992, Vol. 66, pp. 1–20.
11. **Palfi G., O. Dutour,.** *Tuberculosis, past and present.* [éd.] Golden Book Publisher. Golden Book Publisher. 1999. p. 605.
12. **Koch, R.** The etiology of tuberculosis. *The Berliner Klinische Wochenschrift.* 1882, Vol. 19, pp. 287–296.
13. **Sakula, A.** Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus. *Thorax.* 1982, Vol. 37, pp. 246–251.

14. **A, Calmette.** Preventive vaccination against Tuberculosis with BCG. *Proc.R. Soc.Med.* 1931, Vol. 24(11), pp. 1481–1490.
15. **S, Fichet D El Mechaal** *Historique du traitement de la tuberculose de :1882 à 1965..* 2007, Em-Consult – Pneumologie.
16. **J, Grosset** *Principes bactériologiques du traitement de la tuberculose..*1979, Revue du praticien, Vol. 29, pp. 2645–2650.
17. **Labie, D** *The Mycobacterium genome: biological study and evolutionary interpretation..*2003, Med Sci (Paris), Vol. 19(3), pp. 275–7.
18. **Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales.** *Maladies infectieuse et tropicales , Item 155 : Tuberculose de l'adulte et de l'enfant.* s.l. : Cmit Alinea Plus, 2020.
19. **N, Ait-Khaled.** *Tuberculose : Manuel pour les étudiants en médecine .* 2000. pp. 11–40.
20. **Rastogi N & al.** The mycobacteria: an introduction to nomenclature and pathogenesis. *Revue Sci Tech.* 2001 , Vol. 20, Avril.
21. **V.Vincent.** Taxonomie des mycobactéries. *REVUE FRANÇAISE DES LABORATOIRES.* Elsevier Masson, 1995, Vol. Vol 1995, N° 273.
22. **ST, Cole** *Comparative mycobacterial genomics as a tool for drugs target and antigen discovery..* Eur. Respir. J : s.n., 2002, Vol. 36, pp. 78–86.
23. **Daff, Drapper and.** *Tuberculosis and the tubercle bacillus.* 2005. pp. 261–273.
24. **Faller, M., Niederweis, M** *The structure of a mycobacterial outer membrane channel..* 2004, Science , Vol. 303, pp. 1189–1192.
25. **Zuber, B Chami,** *Direct visualization of the outer membrane of mycobacteria and corynebacteria in their.* M. 2008, J Bacteriol , Vol. 190, pp. 5672–5680.
26. **Hoffmann C, Leis A** *Disclosure of the mycobacterial outer membrane: cryo-electron tomography and vitreous sections reveal the lipid bilayer structure..* 2008, Proc Natl Acad Sci , Vol. 105, pp. 3963–3967.

27. T Vincent & al. *The Mycobacterial Cell Envelope: A Relict From the Past or the Result of Recent Evolution*. 2341, 2018, Front Microbiology, Vol. 9. 10.3389/fmicb.2018.02341.
28. Vijayashankar & al *Mycolic acids: deciphering and targeting the Achilles' heel of the tubercle bacillus*. 2015, Molecular Microbiology. 10.1111/mmi.13101.
29. Janice, Carr. Center of disease control and prevention, Public health image library ,ID :8438. www.cdc.gov. [En ligne] 2008. <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=8438>.
30. Kasarov LB, Moat AG *Metabolism of nicotinamide adenine dinucleotide in human and bovine strains of Mycobacterium tuberculosis*. .. 1972, J Bacteriol, Vol. 110, pp. 600–603.
31. Sohaskey CD *Regulation of nitrate reductase activity in Mycobacterium tuberculosis by oxygen and nitric..* 2005, Microbiology, Vol. 151, pp. 3803–3810.
32. Clemens DL, Lee By *Purification, characterization, and genetic analysis of Mycobacterium tuberculosis urease, a Purification, characterization, and genetic analysis of Mycobacterium tuberculosis urease, a..* 1995, J Bacteriol, Vol. 177, pp. 5644–52.
33. Sendide K, Deghmane AE *Mycobacterium bovis BCG urease attenuates major histocompatibility complex class II trafficking to the macrophage cell surface..*2004, Infect Immun , Vol. 72, pp. 4200–4209.
34. www.microbiologiemedicale.fr *structure de la paroi mycobacteries.* <https://microbiologiemedicale.fr/wp-content/uploads/2016/08/paroi-mycobacteries.jpg>
35. Villeneuve, M., Kawai ,M *Conformational behavior of oxygenated mycobacterial mycolic acids from Mycobacterium tuberculosis..* 2007, Biochim Biophys , Vol. 1768, pp. 1717–1726.

36. Villeneuve, M., Kawai, M *Temperature dependence of the Langmuir monolayer packing of mycolic acids from Mycobacterium tuberculosis.* 2005, Biochim Biophys , Vol. 1715, pp. 71–80.
37. Bloch H, Segal W *Biochemical differentiation of Mycobacterium tuberculosis grown in vivo and in vitro.* 1956, J Bacteriol , Vol. 72, pp. 132–41.
38. Poulet, S. & Cole ST *Repeated DNA sequences in mycobacteria.* 1995, Archives of Microbiology, Vol. 163 (2), pp. 79–86.
39. S, Issar *Mycobacterium tuberculosis Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence.* 2003 , Clinical Microbioly. 10.1128/CMR.16.3.463–496.2003..
40. Cole, S., Brosch, R., Parkhill, J. et al. *Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence.* . 1998, Nature, Vol. 393, pp. 537–544 .
41. V VINCENT *Mycobacterium tuberculosis and its host.* 2002, Revue du praticien, Vol. 52(19), pp. 2111–2114.
42. *TUBERCULOSE.* Piette, J.–P. Coulon and É. 2008, EM Consulte.
43. Moreira, Ricardo. *Vers l'élimination de la tuberculose.* *Le Matin.* 23 mars 2013.
44. A, David J Weber. Chapitre 103 : tuberculose pulmonaire. *Précis de médecine interne.* 2011.
45. Singh, M., Mynak *Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis.* 2005, Archives of Disease in Childhood, Vol. 624–628, pp. 624–628.
46. J–P, Sénac *La tuberculose de l'immunodéprimé.* 2008, Revue des maladies respiratoires.
47. G Russell, P–J Cardona *Foamy macrophages and the progression.* 9, 2009, Nature Immunology , Vol. 10, pp. 943–948.
48. Toujani, S. et al. Primary infection and pulmonary tuberculosis p: 73–82. *Revue de Pneumologie clinique.* 2015, Vol. 71, 2–3.

49. **A, Kritski.** *Tuberculosis from basic science to patient care Chapter 15: Tuberculosis in adults.* 2007.
50. **Flynn JL, Chan J** *Immunology of tuberculosis.* 2001, Annu Rev Immunol, Vol. 19, pp. 93–129.
51. **Lalvani A, Millington KA** *T Cells and tuberculosis.* 2008, J Infect Dis , Vol. 197(7), pp. 941–3.
52. **A, Casadeval.** Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *N Engl J Med.* 2017, Vol. 376, pp. 283–285.
53. **Huchon, G** *Tuberculose : infection et maladie.* 2012, EMC – Pneumologie, Vol. 9(4), pp. 1–22.
54. **Weber, D.J., P.A. Leone.** *Précis de médecine Interne, Chapitre 103: Tuberculose pulmonaire.* 2011: p. 791–801. pp. 791–801.
55. **Janah H Alami A** *Tuberculome de Bouchut dans la tuberculose multi focale.* PAN African Med J.
56. **Prakasha SR, Suresh G** *Mapping the pattern and trends of extrapulmonary tuberculosis.* 2013, J Glob Infect Dis, Vol. 5, pp. 54–59.
57. **Solovic I, Jonsson J** *Challenges in diagnosing extra-pulmonary tuberculosis in the European Union.*, 2011, Euro Surveill , Vol. 18, pp. 1–9.
58. **Fockyee, C. et al** *Imagerie de la tuberculose pulmonaire.* 2015, Feuilletts de Radiologie, Vol. 55(4): , pp. 206–230.
59. **Skoura E, Zumla A** *Imaging in tuberculosis.* 2015, Int J Infect Dis , Vol. 32, pp. 87–93.
60. **Koh WJ, Jeong Y** *Chest radiographic findings in primary pulmonary tuberculosis.* 2010, Korean J Radiol , Vol. 11, pp. 612–617.
61. **S, Hantous-Zannad** *Apport de l'imagerie dans la tuberculose thoracique.* Clin 2014, Rev Pneumol Clin .

62. **M.F. Carette, L. Mizouni** *Imagerie typique et atypique de la tuberculose bronchopulmonaire* ..janvier–février–mars–avril 2012, La Lettre du Pneumologue , Vol. Vol. XV – n° 1–2 – .
63. **Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique en France.** L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine. 2004, Vol. 34, pp. 358–363.
64. **Diel R, Goletti D** *Interferon release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis.*.. 2011, Eur Respir J , Vol. 37, pp. 88–99.
65. **Pai M, Zwerling A** *Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection.*..2008, Ann Intern Med , Vol. 149, pp. 177–184.
66. **Guillet–Caruba C, V. Martinez.** *Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie.*2014, Rev Med Interne , p. 0248.
67. **Mazurek GH, Jereb J.** *Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection – United States, 2010.* 2010, MMWR Recomm Rep., Vol. 59, pp. 1–25.
68. **Chee CBE, Gan SH** *Comparison of sensitivities of two commercial gamma interferon release assays for pulmonary tuberculosis.* .. (2008) , J Clin Microbiol., Vol. 46, pp. 1935–40.
69. **A Lalvani, M Pareek** *Interferon gamma release assays: principles and practice.*..2010, Enferm Infecc Microbiol Clin. , Vol. 28(4), pp. 245–252.
70. **Groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique, France** *Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose.*..2004 , Médecine et maladies infectieuses, Vol. 34, pp. 364–370.
71. **GW., Procop** *Laboratory diagnosis and susceptibility testing for Mycobacterium tuberculosis.*.. 2016, Microbiol Spectrum 2016;4(6): TNMI7–0022–2016., Vol. 4(6), p. ;4(6): .

72. Jabri, H *Diagnostic means for tuberculosis..* 2016, Rev Pneumol Clin,, Vol. 72(5), pp. 320–325.
73. Kayal, S *Réaliser un prélèvement pour le diagnostic bactériologique de la tuberculose..* 2017, Manuel du prélèvement, CHU Rennes, pp. 1–7.
74. Laboratoire national de référence de la tuberculose, Royaume du Maroc. Manuel de bacilloscopie. 2017, pp. 23–26.
75. Small PM, Pai M *Tuberculosis diagnosis–time for a game change..* 2010, N Engl J Med , Vol. 363, pp. 1070–1071.
76. Truffot–Pernot, C. and N. Veziris. *Bacteriological tests for tuberculosis.* 2011, Rev Mal Respir, Vol. 28(8), pp. 1034–1347.
77. Laboratoire national de référence de la tuberculose, Royaume du Maroc. Manuel de culture des mycobacteries. 2017, pp. 26–27.
78. Ninnet B, Roux–Lambart P *Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose..* 2011, Rev Mal Resp, Vol. 28(6), pp. 823–833.
79. Cruciani M, Scarparo C *Meta–analyse of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria..* 2004, J Clin Microbiol 2004, Vol. 42, pp. 2321–2325.
80. World Health Organization. The use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income. 2007.
81. Bergmann JS, Fish G *Evaluation of the BBL MGIT (mycobacterial growth indicator tube) AST SIRE system for antimicrobial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis to 4 primary antituberculous drugs..* 2000, Arch Pathol Lab Med, Vol. 124, pp. 82–86.
82. Caulfield A, Wengenack. *Diagnosis of active tuberculosis disease: From microscopy to molecular techniques.* 2016, Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases.
83. Saidi, S *New methods of diagnosis in tuberculosis..* 2015, Rev Pneumol Clin, Vol. 71(2–3), pp. 110–21.

84. **M, Noor K Shephard** *Molecular diagnostics for tuberculosis..* 2015, Pathology, Vol. 47(3), pp. 250–256.
85. **World Health Organization.** Automated Real–Time Nucleic Acid Amplification Technology For Rapid And Simultaneous Detection Of Tuberculosis And Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF System Policy Statement. 2011.
86. **World Health Organization.** Mise en oeuvre rapide du test diagnostique Xpert MTB/RIF : guide technique et opérationnel considérations pratiques. 2011, pp. 3–5.
87. **World Health Organozation.** Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug–resistant tuberculosis (MDR–TB).
88. **Médecins sansfrontières,** *Tuberculosis, Chapter 3: Molecular techniques..*2021, Medical guidelines , pp. 1–3.
89. **M Barnard, L Parsons.** *Molecular Detection of Drug–Resistant Tuberculosis by Line Probe Assay.* 2012, Laboratory Manual for Resource–Limited Settings, p. 35.
90. **V.Laland** *Nouveaux outils microbiologiques et tuberculose : Quelles perspectives?.* 1, janvier–février 2012, La Lettre de l’Infectiologue, Vol. Tome XXVII, pp. 17–18.
91. **Parrish N, Carrol K** *Importance of improved TB diagnostics in addressing the extensively drug–resistant TB crisis..* 4, 23 Jul 2008, Future Microbiology, Vol. 3. <https://doi.org/10.2217/17460913.3.4.405>.
92. **SYG Lin, E Desmond** *Multicenter Evaluation of Bactec MGIT 960 System for Second–Line Drug Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis Complex..*11, Journal of Clinical Microbiology, Vol. 47. <https://doi.org/10.1128/JCM.00803–09>.
93. **C. Guillet–Carubaa, V. Martinez** *Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose..*12, 2014, La Revue de Médecine Interne, Vol. 35, p. 797.
94. **N. Sarita Shah, Prashini Moodley** *Rapid Diagnosis of Tuberculosis and Multidrug Resistance by the Microscopic–Observation Drug–Susceptibility Assay..* 10, 2011,

- American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 183.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201009-1449OC> .
95. **Sharma M, Thibert L** *Canadian multicenter laboratory study for standardized second line microbial susceptibility testing for Mycobacterium tuberculosis.* 2011, Clinical Microbiology, Vol. 49, pp. 4112–4116.
96. **M.Abuali, R. Katariwala** *A comparison of the Sensititre® MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis.* 2012, European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases , Vol. 31, pp. 835–839.
97. **Ssengooba, Willy.** *Accuracy of the Sensititre MYCOTB plate using the method as a reference standard for Mycobacterium tuberculosis.* 2018, PLOS ONE.
98. **World Health Organization** *The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis complex.* 2018, Technical Guide.
99. **Colman RE, Schupp JM** *Detection of low-level mixed-population drug resistance in Mycobacterium tuberculosis using high fidelity amplicon sequencing.* 5, 2015, PLoS One, Vol. 10.
100. **D Dolinger, R Colman.** *Next-generation sequencing-based user-friendly platforms for drug-resistant tuberculosis diagnosis: A promise for the near future.* 2016, Int J Mycobacteriol, pp. 27–28.
101. **World Health Organisation** *Practical considerations for implementing next generation sequencing in national tuberculosis programs.* 2016, World Health Organization, Geneva.
102. **Gayout, M., J. Ballouhey** *Modalités de traitement de la tuberculose.* 2017, Actualités Pharmaceutiques, Vol. 56(568)., pp. 30–37.
103. **Organisation Mondiale de la Santé.** *Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments.* 2017.

104. E, Jacques H . Richard *Handbook of Tuberculosis*.. Switzerland 2017. 221p : s.n., 2017, First edition. Springer International Publishing Switzerland 2017. 221p, p. 221.
105. Zumla A, Nahid P *Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens*..2013;12(5):388-404, Nat Rev Drug Discov. 2013;12(5):388-404, Vol. 12(5), pp. 388-404.
106. Ministère de la Santé ROYAUME DU MAROC. Guide de la Lutte Anti-tuberculose. Avril 2017.
107. Ministère de la Santé , Royaume du Maroc. Programme National de Lutte Antituberculeuse : Prise en charge de la tuberculose chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte : « Algorithmes et procédures opérationnelles standards », . 2020.
108. Dorman, S. *From magic bullets back to the magic mountain: the rise of extensively drug-resistant* . 2007 : s.n., Nature medicine , Vol. 13, pp. 295-298.
109. Coudert, P *Les médicaments antituberculeux*.. 2017, Actualités Pharmaceutiques, 2017. 56(568): p. 25-29., Vol. 56(568), pp. 25-29.
110. Organisation mondiale de la santé. Le traitement de la tuberculose: Principes à l'information des programmes nationaux. 2003, p. 110.
111. Claver AD, Falmer AA *Emergence of increased resistance and extensively drug-resistant tuberculosis despite good observance*.. 2010, Emerg Infect Dis , Vol. 16, pp. 264-71.
112. Zhang Y, Yew WW *Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis*.. 2009, Int J Tuberc Lung Dis, Vol. 13, pp. 1320-1330.
113. D Labie *Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance*.. 2007, Med Sci (Paris), Vol. 23(2), pp. 205-9.
114. Caminero JA., G. Sotgiu *Best drug treatment for multidrug resistant and extensively drug-resistant tuberculosis*..2010, Lancet. Infect. Dis. , Vol. 10, pp. 621-629.

115. **Organisation mondiale de la santé.** Traitement de la tuberculose pharmacorésistante:Lignes directrices de l'OMS. 2020.
116. **DEnaron, Ait-Khaled N.** *Tuberculose: Manuel pour les étudiants en médecine.*. 1999, Paris et Genève: Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires., p. 149.
117. **World Health Organization.** Questions liées à l'utilisation du BCG dans les programmes de vaccination : tour d'horizon. 2001, pp. 33–36.
118. **World Health Organisation.** BCG vaccine. 2004, Vol. 4, pp. 25–40.
119. **Tattevin P** *Tuberculosis treatment* ..2007, Med Mal Infect,, Vol. 37(10), pp. 617–28.
120. **A Deschildre, C. Poirier** *Dans quelles circonstances et comment traiter une infection tuberculeuse latente ?* 2004, Revue des Maladies Respiratoires, , Vol. 21(3), pp. 25–34.
121. **M Abouda** *Prévention de la tuberculose.*. 2014, Rev Pneumol Clin .
122. **Le Fond Mondial pour la lutte contre la tuberculose, le paludisme et le SIDA** *Tuberculose: Etat des lieux.*.2020, The Global Fund, Results Report, pp. 25–27.
123. **European Center for disease Prevention and Control , WHO.** Tuberculosis Surveillance and monitoring in Europe. *Surveillance Report.* 2021, p. 44.
124. **M Jebrari** *Epidémiologie et prise en charge diagnostique et thérapeutique de la tuberculose dans la région de Tanger.*. 2021, Thèse de médecine .
125. **S Bentajer** *Profils radio-cliniques et biologiques de la tuberculose pulmonaire dans la province d'El Kelaâ des Sraghna.*.Marrakech : s.n., 2020, Thèse de médecine .
126. **S NIANG** *Epidemiological, Clinical And Radiological Profile Of Positive Microscopy Pulmonary Tuberculosis (PMPT) At The Regional University Hospital Of Saint-Louis.*.2018, MALI MEDICAL, Vol. 34, pp. 19–21.

127. **A Saidani** *Aspects cliniques, radiologiques, bactériologiques et évolutifs de la tuberculose pulmonaire en Tunisie* .s.n., 2020, Revue des maladies respiratoires.
128. **S AMADOU** *Profil épidémiologique, clinique et évolutif des patients tuberculeux au Centre Hospitalier Régional (CHR) de Maradi.* République du Niger : s.n., 2019, Pan Afr Med J.
129. **Flavio.F** *Epidemiological aspects of pulmonary tuberculosis in Mato Grosso Do Sul, Brazil.* 2014, Brazilian Revue of Epidemiology, pp. 255–266. 10.1590/1415–790X201400010020ENG.
130. **N Tao** *Epidemiological characteristics of pulmonary tuberculosis in Shandong, China, 2005–2017.* 21, May 2019, Medicine Journal, Vol. 98. 10.1097/MD.00000000000015778.
131. **M COULIBALY** *Profil épidémiologique, diagnostic et évolutif de la tuberculose en milieu communautaire dans le centre de diagnostic et de traitement ..* Konobougou, Mali : s.n., 2020, Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie.
132. **S Mistry** *Pulmonary tuberculosis in Patna, India: Durations, delays, and health care seeking behaviour among patients identified through household surveys. ..* Patna, India : s.n., , 2017, J Epidemiol Glob Health, Vol. 7(4) , pp. 241–248.
133. **Qing Z& al** *Epidemiological characteristics of pulmonary tuberculosis in Anhui, Eastern China, 2013–2018.* al, &. 2019, Plos One. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237311>.
134. **E Sobh** *The pattern of tuberculosis in Aswan Chest Hospital, Egypt.* 2016, Int J Mycobacteriol, Vol. 5(3), pp. 333–340.
135. **S.Khazaei et al** *The epidemiological aspects of tuberculosis in Hamadan Province during 2005–11.* al,. 2014, Int J Health Policy Manag, Vol. 2(2), pp. 75–80. 10.15171/ijhpm.2014.18.

136. **Ngama CK, Muteya MM** *Clinical and epidemiological profile of tuberculosis in the health area of Lubumbashi (DR Congo)*.2014; 17: 70. , Pan African Medical Journal., Vol. 17, p. 70 .
137. **Nacer L** *Diagnostic microbiologique de la tuberculose pulmonaire au Laboratoire d'Hygiène de la Wilaya de Constantine en Algérie*.2018.Thèse Master écologie Microbienne
138. **Mijiti.P** *Pulmonary tuberculosis in western China*..2016, Lancet Global Health Journal. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30074-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30074-2).
139. **Atif M & al.** *Analysis of Pulmonary tuberculosis treatment outcomes among pulmonary tuberculosis patients in Bahawalpur, Pakistan*. 2018, BMC Residents Notes. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3473-8>.
140. **Tekpa G & al.** *Aspects épidémiologiques et cliniques de la tuberculose en milieu hospitalier à Bangui, République Centrafricaine*. The Pan African Medical Journal. 2019;33:31. doi:10.11604/pamj.2019.33.31.13442

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

أطروحة رقم 22/033

سنة 2022

الحالة الوبائية لمرض السل الرئوي في إقليم الحاجب ما بين 2018-2020 (بصدد 368 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/01/20

من طرف

السيد الحمداوي مازن

المزدداد في 1991/12/01 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

السل الرئوي - المتفطرات السلية - تنظير العصوية - الوضعية الوبائية

اللجنة

السيد الوزى الحسين..... الرئيس

أستاذ في علم الجراثيم

السيد محمد السبيطي..... المشرف

أستاذ مبرز في علم الجراثيم

السيد خالد الحمادي.....

أستاذ مبرز في علم المناعة

السيدة اومختار بشرى.....

أستاذة مؤهلة في علم الجراثيم

الأعضاء