

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

**ANNEE: 2009**

**THESE N°: 151**

Profil epidemiologique de la tuberculose  
a Tetouan durant sept ans (2002-2008)

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*  
PAR

**Mlle Nada BOUQATA**

*Née le 12 Avril 1985 à Tétouan*

Pour l'Obtention du Doctorat en  
Médecine

**MOTS CLES:** Epidémiologie - Tuberculose - Tétouan – Prévention.

JURY

**Mr. A. ABID**

Professeur de Pneumologie

**Mr. Y. SEKHSOKH**

Professeur Agrégé de Microbiologie

**Mme. Z. OUZZIF**

Professeur Agrégé de Biochimie

**Mr. S. AKJOUJ**

Professeur Agrégé de Radiologie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

*DEDICACES*

*A mon très cher père,*

*Aucune expression ne saurait traduire les sentiments que j'ai pour toi.*

*Ta force, ton courage, ton sens du devoir et du sacrifice sont autant de qualités humaines et professionnelles qui font de toi un père dont je serai fière toute ma vie.*

*Je te remercie pour toutes les valeurs morales que tu m'as inculquées et pour l'éducation que tu m'as donnée.*

*Je t'aime papa.*

*A ma très chère mère,*

*Aucune dédicace, ni aucun travail, ne saurait exprimer la reconnaissance, le respect et l'amour que je te porte.*

*Ta bonté, ta générosité et ta patience sont sans limite. tu as su être pour moi la mère, la sœur et l'amie.*

*Sans tes prières, tes précieux conseils, ton dévouement sans bornes, je n'en serais pas là aujourd'hui.*

*Que Dieu tout puissant te protège et te prête une longue vie.*

*A ma sœur Bouchra et son mari Ali*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de mon amour et mon attachement.*

*Vous étiez toujours aimables, sages et généreux avec moi.*

*En témoignage de ma gratitude, veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus profonds.*

*A ma sœur Yasmina*

*En témoin de l'amour et de l'estime que je te porte.*

*Merci pour tout ce que tu as fait pour moi.*

*Tu as toujours été pour moi la sœur et l'amie dont j'avais besoin.*

*Je prie dieu de te prêter santé, amour et longue vie*

*A ma sœur Saloua et son mari Nabil*

*Vous m'avez soutenue et aidé à franchir les moments difficiles.*

*J'ai toujours apprécié votre bonté, votre générosité et votre patience.*

*Que ce travail soit le témoignage du respect et du grand amour que je vous porte.*

*A mon frère Omar*

*Ce modeste travail ne saurait à leur juste valeur toute la gratitude, le respect et l'amour que je te porte.*

*Je te souhaite un très bel avenir, aussi grand que ta gentillesse, aussi beau que ta pureté d'âme.*

*A mes très chères nièces Lina et Farah-Noor*

*Je voudrais à travers ce travail vous exprimer mon amour le plus sincère, vous êtes les anges, avec qui je passe les moments les plus agréables.*

*Merci pour m'offrir votre sourire, votre gaieté à chaque instant.*

*Je vous adore mes petites nièces.*

*A mes oncles et tantes*

*A mes cousins et cousines*

*Que ce travail soit le témoin de mon amour et mon estime pour vous.*

*Puisse Dieu vous préserver santé et bonheur.*

*A mes amis*

*Abderrahmane Snaiki,*

*Amal Boulaich ,*

*Amal Boussouni,*

*Achraf Elaziz*

*Badr Chlouh,*

*Dina Lamghich,*

*Driss El Jaouhari*

*Hajar Derdabi*

*Hanaa Marouan*

*Hanaa Zekik*

*Imad Kouarti*

*Inssaf Alammari*

*Jihane Belkouch*

*Kaoutar Elbahlaoui*

*Kholoud Elmrbet*

*Mohammed Elkhassal*

*Moncef Chagou*

*Mouna Boussak*

*Nihal Alkadaoui*

*Ouiam Bakouh*

*Samia Elazdi*

*Sara Aniked*

*Sara Derdabi*

*Younes Boukhlifi*

*Youssef Dekkak*

*Yousra Hanafi*

*Warda Elazouzi*

*Zainab Elmajdoubi*

*Zakaria Bouabdellah*

*A tous mes amis et collègues  
De la faculté de médecine de Rabat :  
A tous ceux que j'ai omis de citer.  
Du fond du cœur... Merci*

*A la mémoire de mes grands parents paternels et maternels  
Que Dieu ait votre âme en sa sainte miséricorde.*

*A tout le personnel de santé du CDST et de la délégation de santé de  
Tétouan particulier Mme Habiba Jroundi, Dr Boulaich, Dr merini,  
Dr Mousati :*

*Pour leur aide précieuse à l'élaboration de ce travail, leurs conseils  
et leurs soutiens.*

*Pour tout cela et pour bien plus encore, je ne saurai exprimer ma  
gratitude et ma profonde reconnaissance.*

*REMERCIEMENTS*

*A notre maitre et président de jury  
Monsieur Le Professeur A.ABID  
Professeur de Pneumologie*

*Je suis très reconnaissante du grand honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury de thèse.*

*Votre compétence et vos qualités humaines suscitent ma grande admiration.*

*Puisse ce travail être l'expression de ma gratitude et de ma haute considération.*

*A notre maitre et rapporteur de thèse  
Monsieur le professeur Y.SEKHSOKH  
Professeur de Microbiologie*

*Je vous dois une reconnaissance particulière pour la générosité que vous m'avez témoignée et l'intérêt constant que vous avez porté à mon travail.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de ma sincère gratitude et e mon profond respect.*

*A notre maitre et juge de thèse  
Madame le professeur Z.OUZZIF  
Professeur de Biochimie*

*Que vous acceptiez de juger mon travail ne peut que le rendre plus  
valeurux et plus intéressant.*

*Votre présence parmi les membres de ce jury constitue pour moi un  
grand honneur.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de ma reconnaissance  
et mes vifs remerciements.*

*A notre maitre et juge de thèse  
Monsieur de professeur S.AKJOUJ  
Professeur de Radiologie*

*Je vous adresse toute ma gratitude pour votre disponibilité et votre sympathie. Je suis particulièrement honoré de votre présence dans ce jury de thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de ma reconnaissance et mes vifs remerciements*

# SOMMAIRE

<b>Introduction:</b> .....	1
<b>Historique de la tuberculose:</b> .....	5
<b>Caractères bactériologiques:</b> .....	9
1-Définition: .....	10
2-Classification: .....	10
3-Caractères généraux : .....	10
4-Caractères biochimiques: .....	12
5-Caractères culturaux: .....	13
6-Caractéristiques génétiques:.....	14
7-Résistance aux antituberculeux:.....	15
8-Mycobactéries atypiques:.....	16
<b>Epidémiologie</b> .....	18
1-Réservoir : .....	19
2-Transmission : .....	19
3- Réceptivité : .....	20
4-Facteurs favorisants : .....	20
5-Aspects épidémiologiques : .....	23
<b>Physiopathologie</b> .....	26
<b>Aspects cliniques de la tuberculose:</b> .....	30
<b>Diagnostic</b> .....	38
1-Analyse bactériologique : .....	39
1-1 Mesures de sécurité dans un laboratoire .....	39
1-2-Nature du prélèvement.....	39
1-3-Examen direct .....	40
1-4-Culture .....	41
1-5 Identification .....	42
1-6 Antibiogramme .....	46
1-7- Réaction Cutanée Tuberculinique .....	49
2-Radiologie .....	51
3-Anatomie Pathologie.....	54

<b>Stratégie Halte à la tuberculose</b> .....	56
<b>Programme national de lutte antituberculeuse</b> .....	60
1-Objectifs généraux .....	61
2-Stratégie .....	61
3-Dépistage de la tuberculose .....	63
4-Prévention .....	66
5-Aspects thérapeutiques.....	68
<b>Notre travail</b> .....	96
1-Matériel et méthodes.....	97
1-1-Lieu et durée d'étude .....	97
1-2-Recueil des données.....	97
1-3-Limites de l'étude .....	98
2-Monographie de la wilaya de Tétouan.....	98
2-1-Situation géographique .....	98
2-2-Situation démographique.....	99
2-3-Infrastructure sanitaire.....	100
2-4- Centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires de Tétouan: .....	104
3-Analyse des dossiers de la cohorte des malades .....	105
3-1-Données généraux.....	105
3-2-Etude de la tuberculose toutes formes .....	113
3-3-Etude de la tuberculose pulmonaire.....	118
3-4-Etude de la primo-infection tuberculeuse .....	124
3-5-Etude de la tuberculose extra pulmonaire.....	128
3-6-Etude séparée des différentes localisations de la tuberculose extrapulmonaire .....	135
3-7-Prise en charge thérapeutique des malades.....	155
3-8-Devenir des malades sous traitement.....	159
<b>Discussion et recommandations</b> .....	173
<b>Conclusion</b> .....	177
<b>Résumés</b> .....	180
<b>Bibliographie</b> .....	184

# *ABBREVIATIONS*

<b>ADA</b>	: Adénosine désaminase
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>BAAR</b>	: Bacille Acido-Alcool-Resistant.
<b>BCG</b>	: Bacille de Calmette et Guérin
<b>BK</b>	: Bacille de Koch
<b>CDST</b>	: Centre de diagnostic spécialisé de Tuberculose
<b>CMI</b>	: Concentration moyenne d'inhibition
<b>DOTS</b>	: Directly observed short course treatment
<b>ETB</b>	: Ethambutol
<b>INH</b>	: Isoniazide
<b>Hab</b>	: Habitant
<b>IDR</b>	: Intradermoréaction
<b>IS</b>	: Séquences d'insertion
<b>JNV</b>	: Journées nationales de vaccination
<b>MGIT</b>	: Mycobacterial Growth Indicator Tube
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de santé
<b>PAS</b>	: Acide para-aminosalicylique
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction
<b>PEC</b>	: Prise en charge
<b>PNI</b>	: Programme National d'Immunisation
<b>PNLAT</b>	: Programme national de lutte antituberculeuse
<b>PPD</b>	: Purified protein derivative
<b>PIT</b>	: Primo-infection tuberculeuse
<b>RMP</b>	: Rifampicine
<b>SM</b>	: Streptomycine
<b>SIDA</b>	: Syndrome d'immunodéficience acquise
<b>T</b>	: Tuberculose

<b>TAG</b>	: Techniques d'amplification génique
<b>TEP</b>	: Tuberculose extra pulmonaire
<b>TP</b>	: Tuberculose pulmonaire
<b>TPM<sub>+</sub></b>	: Tuberculose pulmonaire à microscopie positive
<b>TPM<sub>0</sub></b>	: Tuberculose pulmonaire à microscopie négative
<b>TPM<sub>0</sub>C<sub>+</sub></b>	: Tuberculose pulmonaire à microscopie négative et culture positive
<b>Trt</b>	: Traitement
<b>TTF</b>	: Tuberculose Toute Forme
<b>UICMR</b>	: Organisation mondiale de la santé et l'union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires.
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience acquise
<b>PZA</b>	: Pyrazinamide

# *INTRODUCTION*

## **INTRODUCTION (1, 2, 3, 4) :**

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse due à *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch (BK).

Malgré un déclin important dans les pays industrialisés, elle constitue encore un problème de santé publique de part sa fréquence et sa gravité croissante dans beaucoup de pays à faibles revenus où les conditions sanitaires et surtout socio-économiques constituent des conditions fertiles pour le maintien et la propagation de cette maladie. C'est une maladie à déclaration obligatoire.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 9.27 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose en 2007, dont 55% se trouvent dans le continent asiatique, et à plus de 3 millions le nombre de décès par an dont 95% surviennent dans les pays en voie de développement. Au Maroc, plus de 26000 nouveaux cas sont signalés chaque année, avec plus d'un millier de décès par an, et en 2008, l'incidence de survenue de la tuberculose toute forme était de 80.8 nouveaux cas pour 100000 habitants. D'où l'OMS a déclaré en 1993 que la tuberculose était une urgence sanitaire au niveau planétaire et que la lutte antituberculeuse est devenue une priorité mondiale.

Grâce aux médicaments antituberculeux modernes, il est désormais possible de guérir pratiquement tous les patients souffrant de cette maladie potentiellement mortelle, à condition que les règles thérapeutiques soient respectées par le médecin et par le malade.

Cependant, ce fléau mondial conserve encore des taux d'incidence élevés dans certains pays, en particulier les pays en voie de développement. Ceci est dû à l'accumulation de plusieurs facteurs, à savoir :

- L'épidémie du Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).
- L'émergence de bacilles multirésistants.

- L'exode rural.
- L'insalubrité.
- La malnutrition.
- L'absence de vaccination réellement efficace.
- La longue persistance de bacille dans l'organisme.
- La lenteur et le manque de moyens pour établir le diagnostic qui est simple et accessible.
- L'inexistence d'infrastructures sanitaires dans certains pays...

Au Maroc, la lutte contre la tuberculose est toujours considérée comme une intervention sanitaire prioritaire. Le programme national de lutte antituberculeuse (PNLAT) a été mis en œuvre dans toutes les provinces du royaume à partir de janvier 1991.

Notre travail consiste en une étude analytique rétrospective au Centre de Diagnostic Spécialisé de Tuberculose de Tétouan (CDST) entre l'année 2002 et 2008. Le but de ce travail est de déterminer la prévalence de la tuberculose à Tétouan, la répartition de ses différentes formes cliniques en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine des malades; la mise en évidence du rôle du laboratoire dans le diagnostic, et l'évaluation de la lutte antituberculeuse (LAT) à partir des dossiers des malades tuberculeux pris en charge par le centre et leur devenir durant ces sept ans, ainsi que de faire apparaître les principaux problèmes qui ont eu un impact négatif sur la mise en marche de ce programme dans la wilaya de Tétouan.

# *HISTORIQUE*

## **HISTORIQUE DE LA TUBERCULOSE (5) :**

### **Jusqu'au moyen âge :**

La phtisie tuberculeuse existait à l'époque néolithique comme en témoigne la découverte de formes osseuses de tuberculose; et l'on en trouve trace dans l'Égypte pharaonique, l'Inde antique et l'Extrême-Orient. L'infection tuberculeuse était pour les Hébreux un des châtiments divins. Peu de progrès ont été réalisés jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle. Hippocrate (V<sup>e</sup>-IV<sup>e</sup> siècle avant Jésus-Christ), Galien (II<sup>e</sup> siècle), Coelius Aurelianus (V<sup>e</sup> siècle), ont été abondamment cités par les médecins arabes et occidentaux du Moyen Âge. La première avancée conceptuelle est due à Girolamo Fracastoro (1478-1553) qui a reconnu dans la tuberculose une maladie infectieuse et a incriminé un micro-organisme ; il a suggéré que la transmission était interhumaine.

### **Du XVII<sup>e</sup> au XIX<sup>e</sup> siècle :**

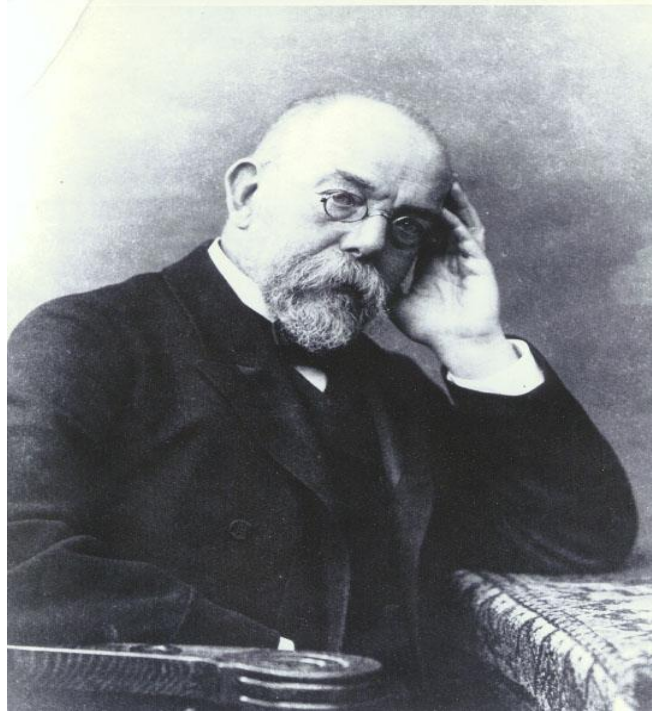
Il faudra attendre les XVIII<sup>e</sup> et XIX<sup>e</sup> siècles pour faire la part de ce qui revient dans la phtisie à la tuberculose, et progresser significativement dans la compréhension de cette maladie. Giovanni-Battista Morgagni (1682-1771) a fait faire des progrès spectaculaires à l'anatomie pathologique clinique, ce qui a permis à Gaspard-Laurent Bayle (1774-1816) de décrire la granulation miliaire et les aspects anatomiques de la phtisie tuberculeuse. Léopold Auenbrugger (1722-1809) a décrit la percussion du thorax, puis Théophile René-Marie Laënnec (1880-1926) l'auscultation. Dans le traité de l'auscultation médiate, Laënnec a établi que la tuberculose était une maladie qui pouvait atteindre différentes parties de l'organisme ; mais il a contesté le caractère contagieux de la tuberculose ! L'unicité de cette maladie infectieuse étant reconnue, ses localisations extra pulmonaires ont pu être identifiées : les « écrouelles » et « scrofules » étaient des atteintes ganglionnaires cervicales ; les déformations phtisiques du thorax déjà constatées par Hippocrate et les « caries vertébrales » du Moyen Âge ont été reconnues comme d'origine tuberculeuse par Percival Pott (1713-

1788) et Jacques-Mathieu Delpech (1777-1832) ; les atteintes des séreuses longtemps considérées comme des hydropisies seront rapportées à la maladie tuberculeuse par Louis Landouzy (1845-1917); le « carreau » connu depuis le XVI<sup>e</sup> siècle était des adénopathies mésentériques et péritonéales; la ponction lombaire due à Heinrich Quincke (1842-1922) a permis la reconnaissance de la méningite tuberculeuse. Antoine Villemin (1827-1892) démontra en 1865 que la tuberculose peut être inoculée, et, en 1882, Robert Koch (1843-1910) identifia le bacille qui porte son nom; enfin, en 1895, Wilhem Conrad Röntgen (1845-1923) découvrit les rayons X, et Carlo Forlanini (1847-1918) réalisa les premières radiographies pulmonaires en Italie dès 1896.

### **Au XX<sup>e</sup> siècle :**

La tuberculine fut considérée un temps par Robert Koch comme un traitement de la tuberculose; il avait gardé secrète la composition de ce qui n'était qu'un filtrat concentré obtenu à partir de cultures en bouillon du bacille de Koch. L'utilisation de la tuberculine comme traitement fut évidemment un échec. L'allergie à la tuberculine et l'immunité contre le BK, bien que de nature différente, évoluant la plupart du temps de façon parallèle, très rapidement la tuberculine fut être utilisée par scarification en 1907 (la cutiréaction de Clemens Von Pirquet, 1874-1929), et surtout par injection intradermique en 1909 (test de Charles Mantoux, 1879-1947), pour mettre en évidence une allergie aux bacilles tuberculeux qu'il s'agisse du BK virulent ou du BCG. Albert Calmette (1863-1933), médecin, et Camille Guérin (1872-1961), vétérinaire, avaient constaté que l'ensemencement d'une souche virulente de *Mycobacterium bovis* sur un milieu fait de pomme de terre, bile de boeuf et glycérine n'altérait, en dehors de son pouvoir pathogène, aucun de ses caractères principaux, notamment pas celui d'induire une allergie. Des ensemencements répétés 230 fois de 1906 à 1921 ont rendu la souche inoffensive. A partir de 1924, dans le monde entier, la vaccination par le BCG fut utilisée chez l'homme.

C'est à Waksman, Bugie, Schatz, Feldman et à Hinshaw que revint le mérite d'avoir montré en 1944 que la streptomycine (SM) modifiait l'évolution naturelle de la tuberculose, inaugurant ainsi l'ère de la chimiothérapie antituberculeuse. En 1952, l'introduction de l'isoniazide (INH) synthétisé dès 1912 fut suite à la mise en évidence en 1945 des propriétés tuberculostatiques du nicotamide vitamine PP. À partir de 1956, deux tuberculostatiques dérivés du thioisonicotinamide, l'éthionamide et le prothionamide, furent commercialisés. En 1969, la rifampicine (RMP) conféra au traitement antituberculeux son profil actuel. L'éthambutol (EMB) ne fut disponible en France qu'en 1970, bien que sa découverte aux États-Unis date de 1961. Le pyrazinamide (PZA) découvert en 1952 par Kushner fut abandonné en raison des effets secondaires multiples observés aux posologies utilisées initialement. Cet abandon ne fut que transitoire puisque le PZA réutilisé à partir de 1968 à une posologie plus faible améliorant la tolérance a permis de réduire la durée du traitement antituberculeux.



**Figure 1 : Robert Koch, découvreur de la bactérie responsable de la tuberculose**

**CARACTERES**  
**BACTERIOLOGIQUES**

## **1-Définition (6) :**

Le bacille de Koch ou le bacille tuberculeux ou encore *Mycobacterium tuberculosis* est le chef de file des bactéries du genre *Mycobacterium*, caractérisées par leur Acido-Alcool-Résistance (B.A.A.R).

## **2-Classification (7,8) :**

Les mycobactéries appartiennent à l'ordre des Actinomycetales, à la famille des Mycobactériaceae, qui comprend un seul genre qui est le *Mycobacterium*, ce dernier renferme plus de cinquante espèces dont certaines à croissance lente : le complexe tuberculosis qui comprend essentiellement *M tuberculosis*, *M africanum*, *M bovis*, *M microti* et *M canetti*. A l'opposé on trouve des mycobactéries à croissance rapide ou mycobactéries non tuberculeuses ou atypiques et à part *M leprae* agent de la lèpre.

## **3-Caractères généraux :**

### **3-1-Populations bacillaires (5) :**

Trois populations bacillaires tuberculeuses sont identifiables au sein des foyers tuberculeux :

- Les bacilles extracellulaires : leur nombre peut aller jusqu'à  $10^8$  bacilles par foyer. Ils se multiplient en pH neutre toutes les 20 heures dans les parois ramollies des lésions caséuses excavées (cavernes) ;
- Les bacilles intracellulaires ( $10^4$  à  $10^5$  bacilles par foyer). Ils se multiplient très lentement dans les macrophages où le pH est acide, et sont soumis à l'action des enzymes lysosomiaux;
- Les bacilles extracellulaires des foyers caséux solides ( $10^4$  à  $10^5$  bacilles par foyer) qui ont une multiplication lente, voire intermittente, en raison notamment d'une mauvaise oxygénation en pH neutre.

### 3-2-Structure (9, 10, 11) :

Les mycobactéries sont des bacilles rectilignes ou légèrement incurvés, de 1 à 10  $\mu\text{m}$  de longueur et de 0.2 à 0.7  $\mu\text{m}$  d'épaisseur, immobiles, non capsulés et non sporulés. Ils résistent au froid et à la dessiccation et sont très sensibles à la chaleur et à la lumière solaire. La forte concentration lipidique de la paroi (60% du poids) confère à la bactérie son caractère hydrophobe résistant aux agents chimiques, ne prenant pas les différentes colorations usuelles. Parallèlement, la bactérie est capable de se colorer par l'Auramine ou la Fushine phéniquée à chaud, selon la méthode de Ziehl-neelsen, et de conserver sa coloration malgré l'action d'acide-alcool d'où son caractère Acido-Alcool-Résistant (B.A.A.R).



**Figure 2 : BK au microscopie électronique**

Les mycobactéries font partie des eubactéries. Ces bactéries produisent une paroi de structure unique qui est constituée de deux couches, l'une interne épaisse et rigide qui détermine la forme de la bactérie, et l'autre externe et diffuse. Cette paroi contient de l'acide méso-diaminopimélique comme acide diaminé pontant au sein du peptidoglycane. Deux particularités existent chez ces bactéries :

- l'acide muramique, composant essentiel du peptidoglycane, est glycolylé et non acétylé, proposant ainsi d'autres possibilités de liaison hydrogène rendant la structure très stable ;
- la présence d'un oligosaccharide unique, l'arabinogalactane, lié aux acides mycoliques. Les acides mycoliques sont des acides gras  $\alpha$ -alkylés  $\beta$ -hydroxylés, présents principalement sous forme d'esters d'acides gras (exemple : penta-arabinosyl mycolate, tréhalose 6-6 dimycolate ou cord factor...).

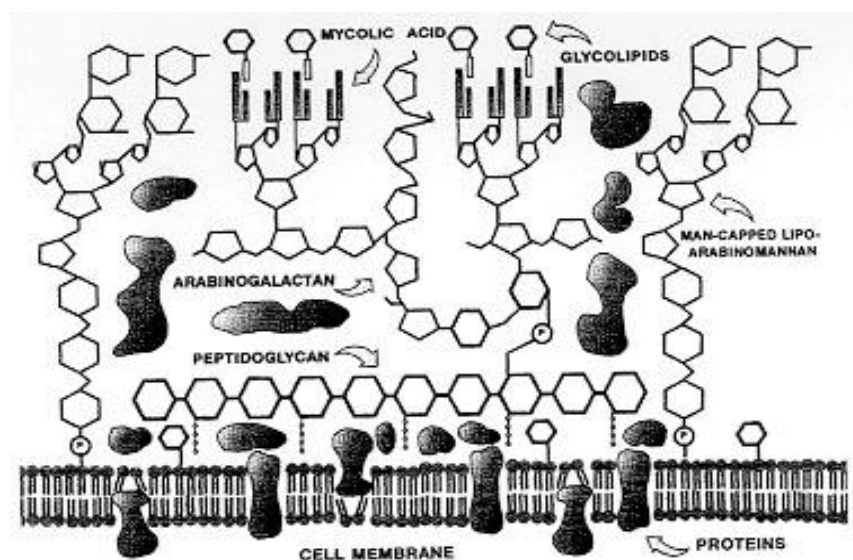


Figure 3 : Structure du *M tuberculosis* proposé par Fenton et Vermeulen

#### 4-Caractères biochimiques (12) :

*Mycobacterium tuberculosis* est aérobie strict. Il possède une catalase et une nitrate réductase. Au cours de sa croissance il synthétise une quantité importante d'acide nicotinique ou niacine qui peut être mise en évidence par une épreuve biochimique, le test de KONNO ou Niacine-test. La positivité de cette épreuve est spécifique de *M tuberculosis*.

## 5-Caractères cultureux (7, 13) :

Les milieux pour la culture des bacilles de la tuberculose sont des milieux enrichis sur lesquels peuvent se développer de nombreuses espèces de bactéries, mycobactériennes et autres.

Le milieu solide à l'oeuf de Löwenstein-Jensen est le milieu le plus couramment employé et il comporte une base riche détoxifiée avec Œufs entiers, ions minéraux (phosphate de K, sulfate de Mg, citrate de Mg), Asparagine, Glycérol, Féculé de pomme de terre, Vert malachite.

Ce milieu est reparti en tube non gélosé et solidifié par un chauffage modéré qui assure la coagulation de l'œuf.

Lorsque les colonies apparaissent, elles doivent être identifiées par des critères selon leur aspect macroscopique et par leur réponse à des tests biochimiques.

Lors de la primoculture, les colonies de *M tuberculosis* s'y développent en moyenne en 21 à 28 jours et prennent, lorsque l'aération du tube est satisfaisante, l'aspect typique en « chou-fleur ». Celles de *M bovis* et de *M africanum* s'y développent en plus de 1 mois et restent petites (dysgonie).

Le milieu de Coletsos, milieu de Löwenstein-Jensen enrichi de pyruvate de sodium, favorise la croissance de *M bovis* et de *M africanum*.

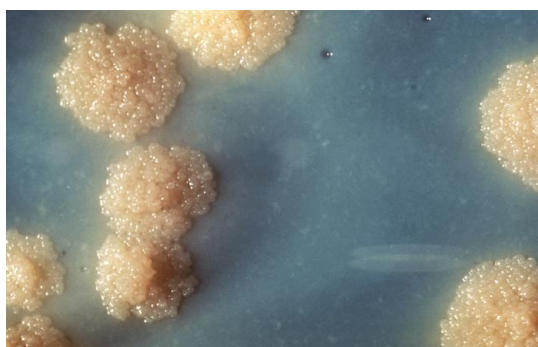


Figure 4 : Culture du *M tuberculosis*

## **6-Caractéristiques génétiques (14, 15, 16, 17) :**

Le génome de *M tuberculosis* souche H37Rv, dont la séquence totale est maintenant connue, a une taille de 4 411 529 paires de bases (bp). Il comprend un nombre important d'acides désoxyribonucléiques (ADN) répétitifs, parmi lesquels sont retrouvées des séquences d'insertion (IS). Seize copies d'IS6110 et six copies d'IS1081, ainsi que 32 nouvelles séquences d'insertion ont été identifiées. Les nouvelles séquences d'insertion appartiennent à la famille des IS3 et IS256, et des similitudes existent entre ces éléments et ceux retrouvés chez *Nocardia* et *Rhodococcus*, indiquant une diffusion large au sein des Actinomycétales. Les séquences d'insertion (IS6110, IS1081) sont utilisées dans les techniques de génotypage moléculaire des isolats cliniques de *M tuberculosis*, et représentent le principal élément de variabilité entre les souches. En effet, le génome de *M tuberculosis* est très stable, avec de rares changements entre nucléotides comme le montre une étude récente sur le séquençage d'une partie du génome de nombreux isolats cliniques.

L'ensemble des produits du métabolisme azoté, carboné est présent, mais la particularité de *M tuberculosis* est de posséder un arsenal impressionnant d'enzymes ( $\geq 250$ ) impliquées dans le métabolisme lipidique. Ceci se conçoit quand on connaît la structure pariétale de ces bactéries, et ces enzymes représentent de potentielles cibles thérapeutiques pour le futur développement d'antibiotiques antituberculeux. *M tuberculosis* possède également tout le matériel génétique nécessaire à sa survie en absence d'oxygène, ce qui permet de spéculer sur la persistance de cette bactérie chez l'hôte au sein des lésions granulomateuses. Dix pour cent du génome codent pour des familles de protéines acides riches en glycine (PPE, PE). La fonction de ces protéines n'est pas connue, mais du fait de leur nombre et de leur caractéristique, elles pourraient intervenir dans l'échappement de *M tuberculosis* aux défenses immunitaires de l'hôte.

## **7-Résistance aux antituberculeux (18, 19, 20, 21, 22) :**

En 1947, dès les premiers mois qui ont suivi l'introduction de la streptomycine, la majorité des malades atteints de tuberculose pulmonaire excavée, traités par streptomycine seule ont vu leurs bacilles devenir résistants à cet antibiotique. Le même phénomène s'est reproduit avec les antibiotiques découverts ultérieurement, isoniazide, éthambutol, rifampicine, chaque fois qu'ils ont été prescrits seuls (souvent successivement) pour le traitement de la tuberculose pulmonaire excavée. En revanche, l'acquisition de la résistance au cours du traitement est restée exceptionnelle chez les malades atteints de tuberculose miliaire ou de tuberculose méningée et, de façon générale, chez les malades atteints de tuberculose pauci bacillaire. L'acquisition de la résistance est donc liée, non seulement à l'administration d'un seul antibiotique, mais aussi à l'abondance de la population bacillaire, beaucoup plus à la gravité clinique de la maladie.

**La résistance naturelle** signifie que les bacilles de Koch sont sauvages ; et naturellement résistants à un produit particulier sans avoir été en contact avec lui. Cette résistance est le fait de mutations génétiques spontanées.

**La résistance primaire** est celle des souches isolées de malades n'ayant pas été traités auparavant ou qui ont été traités pendant moins de 15 jours.

**La résistance secondaire** est celle des souches isolées de malades ayant été traités au moins 15 jours.

**La tuberculose multirésistante** est une forme de tuberculose résistante au moins aux deux principales molécules utilisées dans le traitement de première ligne : la rifampicine et l'isoniazide. Ce type de résistance peut être présent d'emblée (résistance primaire) ou résulter d'un traitement inadéquat (résistance acquise).

Théoriquement, la résistance aux antibactériens est déterminée par trois facteurs :

- Le nombre total de bacilles : l'importance du nombre de bacilles présents dans les lésions tuberculeuses, est proportionnelle au risque mutagène.
- L'activité antibactérienne propre à l'antibiotique administré :
  - Si ce dernier est bactéricide : la pression de sélection est forte et les mutants sont rapidement sélectionnés.
  - S'il est bactériostatique : la pression de sélection est faible et les mutants résistants tardent à être sélectionnés.
- La proportion des mutants résistants : plus cette proportion est forte, plus le risque de sélection est élevé.

### **8-Mycobactéries atypiques (23) :**

Les mycobactéries atypiques sont des bacilles acido-alcool-résistants qui n'appartiennent pas aux espèces ayant un parasitisme strict et un pouvoir pathogène naturel bien établi, comme les mycobactéries responsables de la tuberculose humaine ou de la lèpre. Il s'agit de bactéries ubiquitaires (sol, eau, animaux, alimentation...), transmises par inhalation, ingestion ou inoculation. Il n'existe pas de risque de transmission interhumaine. Plus de 45 espèces sont décrites, les plus fréquentes étant *M avium*, *M intracellulaire*, *M xenopi*, *M kansasii* et *M marinum*.

*M xenopi* et *M kansasii* sont le plus souvent responsables d'infections pulmonaires.

*M avium* et *M intracellulaire* sont responsables d'une atteinte disséminée chez les patients immunodéprimés, essentiellement les sidéens. La porte d'entrée est respiratoire et digestive, avec envahissement secondaire du système réticuloendothélial. Ces mycobactéries sont résistantes aux antituberculeux standards. Le traitement associe la clarithromycine ou l'azithromycine, la rifabutine et

l'éthambutol. L'amikacine et la ciprofloxacine sont également actives. Une prophylaxie primaire est recommandée chez les patients ayant moins de 75 lymphocytes/mm<sup>3</sup> soit par la rifabutine (300 mg/j), soit par clarithromycine (1 g/j) ou azithromycine (1 200 mg/semaine).

*M marinum* est à l'origine de lésions cutanées, le plus souvent des extrémités. L'infection fait suite à un traumatisme souvent mineur, dans les aquariums, les piscines ou avec des arêtes de poisson. L'infection demeure en général localisée et se manifeste sous forme de papules qui évoluent vers la suppuration et l'ulcération. La rifampicine, l'éthambutol, les cyclines et le cotrimoxazole peuvent être actifs. De nouvelles stratégies thérapeutiques incluant la clarithromycine sont à l'étude.

# *EPIDEMIOLOGIE*

La tuberculose est encore et restera un problème de santé publique dans le monde pendant encore plusieurs décennies au cours du 3<sup>e</sup> millénaire. Malgré l'existence de mesures spécifiques efficaces : chimiothérapie et vaccination, la tuberculose ne cesse de s'étendre dans le monde, car les conditions sociales qui favorisent son extension dans les collectivités humaines ne seront pas modifiées radicalement dans les 20 prochaines années, tandis que la population mondiale s'accroîtra.

### **1-Réservoir (24) :**

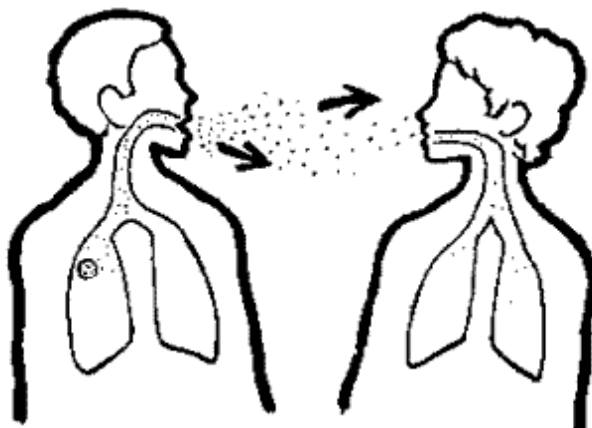
- **Type de réservoir :**

Le réservoir exclusif est l'homme atteint de tuberculose active des voies respiratoires (poumon, larynx, cordes vocales, bronche, trachée).

- **Principales sources :** sécrétions bronchiques

### **2-Transmission (24) :**

Dans 97% des cas, la contamination tuberculeuse se fait par voie aérienne. Le tuberculeux va émettre lors de la toux un des particules contenant des bacilles tuberculeux ou gouttelettes de Pflügge.



**Figure 5 : Mode de transmission de la tuberculose**

### **3- Réceptivité (25) :**

Les plus petites particules émises par le tuberculeux pénètrent au niveau alvéolaire, les bacilles tuberculeux vont se multiplier dans les macrophages (qui ne peuvent s'y opposer en l'absence de contact préalable) et déterminer la formation d'un chancre d'inoculation au niveau des lobes.

La dissémination se fait d'abord par voie lymphatique et ganglionnaire, puis sanguine avec localisations secondaires, dont la plus importante au niveau pulmonaire.

Parallèlement, en 1 à 2 mois se développe l'immunité de type cellulaire participant à la lésion granulomateuse folliculaire caractéristique de tuberculose: nécrose caséuse centrale, cellules géantes et épithélioïdes intermédiaires, couronne de lymphocytes en périphérie. Cette immunité s'oppose à une réinfection et à la dissémination de l'infection en cours. En aucun cas cependant, elle n'est définitive ni même absolue.

Dans 90% des cas, cette réaction amène la guérison définitive des lésions définissant la tuberculose-infection. Les 10% restants développent une tuberculose-maladie, dans la moitié des cas de façon précoce en moins de 5 ans, dans l'autre moitié plus tardivement, parfois après plusieurs décades.

### **4-Facteurs favorisants (26) :**

#### **4-1-Pauvreté :**

- 95% des tuberculeux du monde vivent dans les pays pauvres. Cette pauvreté a pour conséquence la réduction des ressources disponibles pour la santé et une paupérisation des services de santé.

#### **4-2-Accroissement démographique :**

La population mondiale ne cesse de s'accroître : 6 milliards en 2000, 7.9 milliards prévus en 2025, on constate que le taux d'incidence de la tuberculose le plus élevé se trouve dans les pays à fort taux de croissance démographique. A cet accroissement démographique naturel, s'ajoute les migrations humaines à l'intérieur de chaque pays ou entre pays.

#### **4-3-Epidémie de VIH/SIDA (27, 28, 29):**

- L'apparition du Sida a pu modifier l'évolution de la tuberculose qui paraissait jusqu'alors irréversible, dans les pays développés.
- En effet, aux États-Unis d'Amérique, l'incidence de la tuberculose cessa de diminuer et même augmenta en 1985 et dans les années qui suivirent; un phénomène comparable fut observé dans d'autres pays développés, notamment au Japon et en France en 1992.
- Les personnes infectées par le VIH semblent développer plus volontiers une infection tuberculeuse après exposition au BK que les personnes non infectées par le VIH. De plus, une infection tuberculeuse récente chez un sujet infecté par le VIH évolue plus souvent vers la tuberculose et le risque de réactivation d'une infection latente est accru.
- L'examen des crachats peut s'avérer négatif dans 40% des cas, tout comme le test cutané à la tuberculine, ce qui complique et retarde le diagnostic de ces lésions pulmonaires, retrouvées dans d'autres pathologies associées à l'infection par le VIH. Une tuberculose extra-pulmonaire, isolée ou associée à une tuberculose pulmonaire, a pu être documentée dans 40 à 60% des cas de tuberculose chez le sidéen. Les atteintes sont préférentiellement

ganglionnaires, disséminées, pleurales, péricardiques, bactériémiques et méningées.

Dans la majorité des cas, la sensibilité au traitement est satisfaisante et permet d'espérer la guérison. Néanmoins, la tuberculose représente une étape dans l'évolution de la maladie et un élément de mauvais pronostic.

#### **4-4-Problème de résistance aux antituberculeux (30, 31, 32) :**

- La résistance aux antituberculeux est un phénomène qui prend de l'ampleur partout dans le monde. Une étude menée par l'organisation mondiale de la santé et l'union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICMR) en 1997, a permis de découvrir des souches résistantes aux antituberculeux de première ligne dans tous les pays de l'échantillon étudié.
- On estime à 450 000 le nombre de nouveaux cas de tuberculose multirésistante survenant chaque année ; c'est dans les pays de l'ex-union soviétique et en chine que l'on constate les taux les plus élevés. La multirésistance s'accompagne d'un taux de mortalité inquiétant, elle est plus volontiers observée chez les malades infectées par VIH.

On parle de tuberculose à bacilles ultrarésistants lorsque même les traitements de seconde intention échouent. Elle est très difficile à traiter, et plus fréquente dans les pays de l'ex-union soviétique et en Asie.

#### **4-5-Longue négligence des autorités sanitaires nationales vis-à-vis de la lutte antituberculeuse :**

- L'insuffisance des ressources accordées à la santé a été aggravée par une grande négligence du problème de la tuberculose qui n'a pas reçu le rang de priorité nécessaire. Plus de la moitié des cas contagieux attendus ne sont ni

détectés ni traités et continuent à transmettre autour d'eux l'infection et la maladie.

## **5-Aspects épidémiologiques (2, 33) :**

### **5-1-Incidence mondiale:**

- La tuberculose tue 2 à 3 millions de personnes chaque année dans le monde. L'épidémie de SIDA et l'émergence de bacilles multirésistants aux antibiotiques contribue à aggraver l'impact de cette maladie, considérée par l'OMS comme responsable d'une épidémie mondiale de plus en plus dangereuse et comme une urgence sanitaire au niveau planétaire.
- Chaque seconde, une nouvelle personne dans le monde est infectée par le bacille de koch.
- Au niveau mondial, l'OMS estimait à 9,27 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose en 2007. Cela représente une augmentation par rapport aux 9,24 millions de cas en 2006, 8,3 millions de cas en 2000 et 6,6 millions de cas en 1990. La plupart des cas estimés en 2007 ont été enregistrés en Asie (55%) et en Afrique (31%), une petite proportion de cas dans la région de la Méditerranée orientale (6%), la région Européenne (5%) et la région des Amériques (3%). Les cinq pays arrivant aux cinq premiers rangs pour le nombre total de cas en 2007 sont l'Inde (2 millions), la Chine (1,3 million), l'Indonésie (530 000), le Nigeria (460 000) et l'Afrique du Sud (460 000). Sur les 9,27 millions de nouveaux cas en 2007, on estime que 1,37 million (15%) étaient VIH- positifs; 79% de ces cas VIH-positifs provenaient de la région africaine et 11% de la région de l'Asie du Sud-Est.
- Bien que le nombre total de nouveaux cas de tuberculose soit en augmentation en valeur absolue du fait de la croissance démographique, le nombre de cas

par habitant est en diminution. Cette baisse s'opère lentement, avec moins de 1% par an. Au niveau mondial, les taux ont atteint un pic de 142 cas pour 100 000 habitants en 2004. En 2007, on estimait qu'il y avait 139 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Les taux d'incidence ont diminué dans cinq des six régions de l'OMS (l'exception étant la région européenne, où les taux sont stables).

- On estimait la prévalence de la tuberculose à 13,7 millions de cas en 2007 (206 pour 100 000 habitants), soit une diminution par rapport aux 13,9 millions de cas (210 pour 100 000 habitants) en 2006.
- On note que 1,3 million de décès sont survenus parmi les nouveaux cas de tuberculose VIH- négatifs (20 pour 100 000 habitants) en 2007. On a dénombré 456 000 décès supplémentaires parmi les nouveaux cas de tuberculose VIH- positifs; ces décès sont classés comme des décès par VIH selon la Classification internationale des maladies (CIM-10). Les 456 000 décès survenus parmi les nouveaux cas de tuberculose VIH-positifs équivalent à 33% des nouveaux cas VIH-positifs de tuberculose et 23% des deux millions de décès par VIH estimés en 2007.

#### **5-2-Incidence nationale :**

- Au niveau national, 25523 cas ont été enregistrés en l'an 2008, soit une incidence de 80.8 pour 100000 habitants. Alors qu'en 2007 on estimait à 25562 le nombre de nouveaux cas de tuberculose dont 15 154 de sexe masculin (59.3%) et 10 408 de sexe féminin (40.7%), soit une incidence de 82.1 pour 100 000 habitants. 11 937 nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive ont été notifiés, soit une incidence cumulée de 38 pour 100 000 habitants.

- L'incidence la plus élevée a été enregistrée dans les régions de Grand Casablanca, de Tanger-Tétouan, de Fes-boulmane, de Rabat-Salé-Zemour-Zaer et de Gharb.
- Le poumon reste la localisation de prédilection : 13 996 cas sont des tuberculoses pulmonaires (54.7%), 11 162 sont de localisation extra-pulmonaire (43.7%) et 404 sont des primo-infections (1.6%).
- Parmi les 25 562 nouveaux cas enregistrés, 16 874 ont un âge compris entre 15 et 44 ans, soit 65.9%.

# *PHYSIOPATHOLOGIE*

La tuberculose est une maladie liée à la présence et au développement du bacille de Koch (BK) dans les poumons (25). La contamination résulte de l'inhalation de gouttelettes de salive en suspension dans l'atmosphère émises par un patient bacillifère. Les gouttelettes contenant les bacilles vont se déposer au niveau des alvéoles des territoires les mieux ventilés c'est à dire les régions antérieures et inférieures (lobe moyen, lingula et lobes inférieurs). Localement il se produit une réaction inflammatoire granulomateuse non spécifique (chancre d'inoculation) qui n'entrave pas le développement du BK. A partir de ce foyer granulomateux, les BK vont disséminer vers les ganglions hilaires et médiastinaux. A leur tour, les ganglions sont le siège d'une réaction granulomateuse et constituent le point de départ d'une dissémination hématogène des bacilles dans tout l'organisme. Le BK étant un germe aérobie strict, il se localise avec prédilection dans les régions bien oxygénées comme les apex pulmonaires, le cerveau, le cortex rénal, les épiphyses des os...

Aux poumons, les localisations apicales et postérieures (segments apical, apico-dorsal et fowler) sont en outre favorisées par le faible drainage lymphatique de ces territoires.

Dans 90% des cas, cette réaction amène la guérison définitive des lésions définissant la tuberculose-infection. Les 10% restants développent une tuberculose-maladie, dans la moitié des cas de façon précoce en moins de 5 ans, dans l'autre moitié plus tardivement, parfois après plusieurs décades.

Dans les pays de faible prévalence, les tuberculoses par réinfection exogène sont rares. Il s'agit surtout d'une réactivation (pour une raison ou pour une autre) de la maladie demeurée quiescente dans les lésions initiales déterminées par le bacille tuberculeux. Les personnes âgées infectées dans leur jeunesse sont plus exposées. Les autres groupes de population à risque sont les immigrés récents, les personnes vivant

dans des conditions d'hygiène précaires, les immunodéprimés dont les séropositifs pour le VIH.

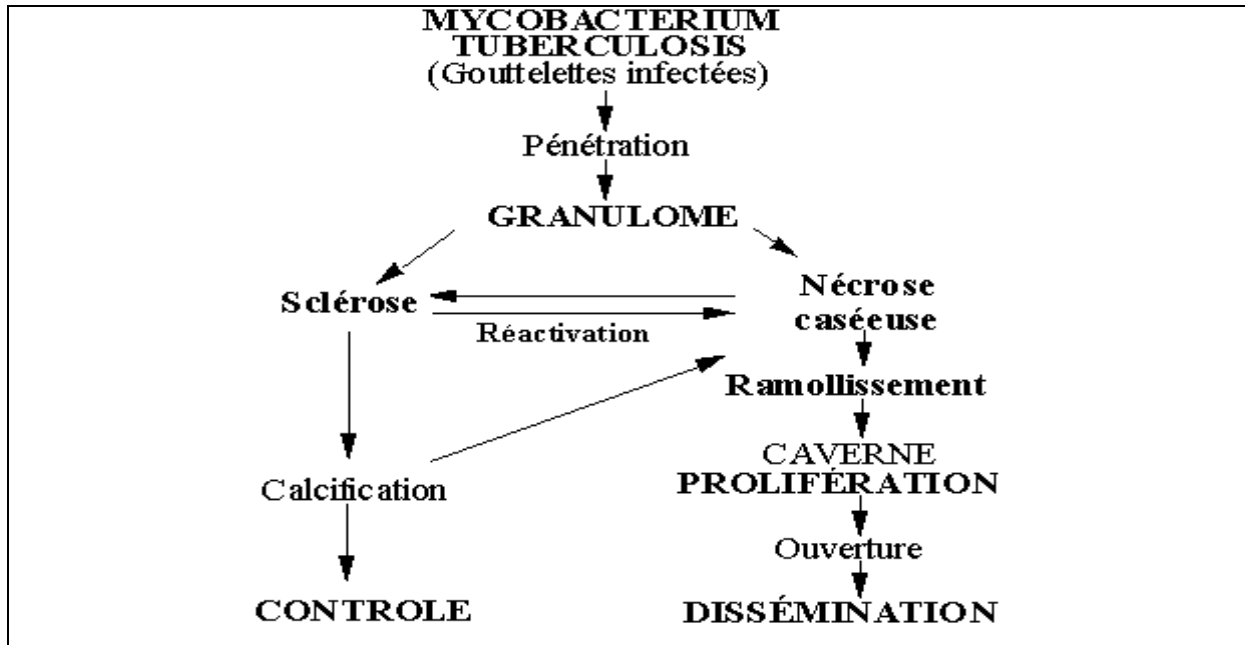


Figure 6 : Schéma expliquant la physiopathologie de la tuberculose

# ASPECTS CLINIQUES DE LA TUBERCULOSE

L'infection due au bacille tuberculeux appelé bacille de Koch (BK) peut se présenter sous diverses formes : pulmonaires dans deux tiers à trois quarts des cas, et/ou extrapulmonaires. Tous les organes pouvant être potentiellement atteints (ganglions, méninges, os, etc). Seule la forme pulmonaire de la tuberculose est contagieuse, lorsque le BK est présent dans l'expectoration, surtout s'il est détecté dès l'examen microscopique direct. Cette contamination par inhalation peut entraîner une Primo-infection tuberculeuse (PIT), début de l'histoire naturelle du processus infectieux **(34)**.

### **1-Primo-infection tuberculeuse :**

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 ou une pleurésie sérofibrineuse. La radiographie thoracique montre, dans la forme typique, le complexe gangliopulmonaire : petit nodule parenchymateux associé à une adénopathie médiastinale homolatérale. Le nodule et l'adénopathie peuvent se calcifier après la guérison. Les lésions pulmonaires cicatricielles fines calcifiées, souvent à localisations apicales chez l'adulte, peuvent renfermer des bacilles viables susceptibles de provoquer ultérieurement un réveil actif de la maladie (réactivation endogène de l'infection). Si ce premier contact infectant survient à un âge avancé ou sur un sujet fragilisé (sida), l'évolution peut se faire d'emblée vers une forme pneumonique excavée à dissémination bronchogénique. Une diffusion par voie sanguine et lymphatique est aussi possible et conduit à une forme disséminée appelée miliaire tuberculeuse, fréquemment associée à une méningite dans les semaines qui suivent. La seule méthode diagnostique de la PIT est la mise en évidence d'une hypersensibilité retardée par un virage de l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine.

Dans 90% des cas, la PIT n'évolue pas vers une maladie ; dans 10% des cas chez l'adulte, elle évolue vers une tuberculose maladie sous la forme d'une tuberculose pulmonaire commune et/ou extrapulmonaire, ou miliaire, ce risque étant plus fréquent durant les 2 années qui suivent la PIT et qu'il existe des facteurs favorisant (âges extrêmes de la vie et jeunes enfants, immunodépression, infection par le VIH).

## **2-Tuberculose pulmonaire commune :**

Elle atteint en priorité les sommets lobaires et les segments postérieurs du parenchyme pulmonaire avec une tendance évocatrice à évoluer vers l'excavation. Les raisons invoquées pour expliquer cette topographie particulière sont la présence d'oxygène prédominant aux apex et correspondant à la caractéristique aérobique du bacille, ainsi que la moindre circulation lymphatique à ce niveau. De façon générale, on considère que dans les pays industrialisés où le risque de contagion est bas, le développement d'une tuberculose active correspond à une réactivation endogène de l'infection, alors qu'il s'agirait plutôt d'une réinfection exogène dans les pays à forte endémicité.

Les signes cliniques associent habituellement une altération de l'état général avec asthénie, amaigrissement et anorexie, une fièvre plutôt vespérale, des sueurs nocturnes quasi constantes, et des signes respiratoires (toux prolongée, expectoration mucopurulente ou hémoptoïque, douleurs thoraciques). La radiographie thoracique est évocatrice montrant des infiltrats remontant du hile vers les sommets uni- ou bilatéraux, souvent excavés. On observe parfois un nodule isolé (tuberculome), ou un aspect de pneumonie tuberculeuse, dont l'image est systématisée. Des adénopathies médiastinales satellites sont fréquentes. Un épanchement pleural est possible. La scanographie n'est pas indispensable mais permet de mieux observer les lésions, notamment les cavernes et les adénopathies. Les examens biologiques courants sont peu contributifs. La vitesse de sédimentation peut être normale ou élevée. L'IDR est

souvent fortement positive, voire phlycténulaire ; mais une IDR négative n'élimine pas le diagnostic.

Les présentations radiologiques de la maladie peuvent être très variées. Elles reflètent le conflit entre la progression de l'infection et les capacités de défense du sujet. Ainsi, on peut observer une plus grande fréquence d'évolution vers la formation de cavernes apicales chez les adolescents et les jeunes adultes, alors que cette caractéristique semble diminuée à l'âge moyen et au-delà. Le diagnostic repose avant tout sur la recherche de bacilles dans les produits d'expectoration (crachats spontanés, tubages gastriques, fibroscopie bronchique avec aspiration).

### **3-Tuberculose miliaire :**

C'est une infection généralisée, disséminée par voie hématogène (poumons, foie, rate, moelle osseuse, méninges, etc) faite de multiples granulomes. L'examen direct des crachats est souvent négatif (deux tiers des cas). Des hémocultures sur milieu spécial peuvent être positives. Une ponction lombaire doit être réalisée en cas de signes méningés. Une biopsie de foie ou de moelle osseuse peut être indiquée à la recherche de granulomes tuberculoïdes, voire de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR). Tous les prélèvements doivent être mis en culture. L'IDR est souvent négative car l'hypersensibilité non encore acquise.

La forme miliaire survient classiquement peu de temps après une primo-infection ou à un stade terminal d'évolution d'une tuberculose chronique non traitée. Des facteurs prédisposants ont été décrits tels que l'alcoolisme, une cirrhose, un cancer, la grossesse en particulier dans la période du post-partum, un traitement par immunosuppresseurs. En revanche, il n'existe souvent aucun antécédent de tuberculose. Les manifestations cliniques et biologiques n'ont pas de spécificité, mais les opacités radiographiques micronodulaires (1 à 2 mm) disséminées dans les deux champs pulmonaires, ressemblant à un aspect en « grains de mil » à la limite du

visible, sont évocatrices. Le traitement doit être rapidement initié. Des formes fulminantes entraînent un syndrome de détresse respiratoire aiguë (miliaire asphyxiante), parfois associé à une coagulation intravasculaire disséminée.

#### **4-Formes extrapulmonaires de tuberculose :**

Associées ou non à une atteinte pulmonaire, elles représentent environ 25% des cas déclarés. L'infection des différents organes par voie hématogène, lymphatique ou aérienne peut se traduire par une localisation prédominante alors que le foyer initial a depuis longtemps disparu.

##### **4-1-Tuberculose ganglionnaire :**

Les adénopathies sont la forme de tuberculose extrapulmonaire la plus fréquente. La présentation est en général unilatérale et cervicale. Les adénopathies multiples, ou à localisation autre que cervicale, correspondent à des tuberculoses plus importantes, plus souvent associées à des signes généraux (fièvre, perte de poids) et à une localisation pleuropulmonaire concomitante. Ces formes plus généralisées sont en particulier décrites au cours du SIDA. L'aspiration du ganglion à l'aiguille fine est peu rentable pour le diagnostic. La biopsie-exérèse permet mieux d'isoler le BK et d'objectiver une histologie évocatrice.

Dans le cas d'adénopathies profondes, en particulier médiastinales, le diagnostic différentiel est difficile avec un cancer ou un lymphome. Un aspect tomodynamétrique hypodense du centre du ganglion et prise de contraste à sa périphérie est évocateur d'une origine tuberculeuse.

##### **4-2-Tuberculose osseuse :**

La plus fréquente localisation ostéoarticulaire est la spondylodiscite tuberculeuse ou mal de Pott. Elle correspond à une atteinte vertébrale et discale avec formation

d'abcès froids paravertébraux pouvant entraîner des déformations rachidiennes et des tassements vertébraux ainsi que des complications neurologiques par compression.

Des ostéoarthrites tuberculeuses touchant les structures périphériques sont également décrites. Dans la majorité des cas, elles se présentent sous la forme d'une monoarthrite chronique, touchant plus fréquemment la hanche ou le genou. Des abcès froids peuvent se développer au contact de l'articulation et se fistuliser. Des co-infections à germes banals peuvent coexister, voire même être le mode de révélation de l'infection tuberculeuse sous-jacente. De plus, le diagnostic différentiel peut être difficile lorsque la tuberculose se développe sur une articulation pathologique préexistante (goutte, arthrite inflammatoire, etc.). En l'absence d'une autre atteinte tuberculeuse extra-articulaire, la biopsie osseuse à visée microbiologique et histologique est nécessaire au diagnostic. Le traitement est en priorité médical et prolongé ; le recours à la chirurgie est licite en cas d'instabilité articulaire et à envisager après échec du traitement médical.

#### **4-3-Pleurésie, péricardite et péritonite tuberculeuses :**

L'extension à la plèvre ou au péricarde se fait par suffusion de contiguïté. Les pleurésies et péricardites tuberculeuses sont classiquement décrites dans les semaines ou mois suivant une primo-infection. Cependant, ces atteintes séreuses peuvent être concomitantes d'une tuberculose pulmonaire active ou d'une miliaire. L'épanchement pleural, souvent peu abondant, se caractérise par un exsudat à prédominance lymphocytaire, parfois hématique. L'isolement du BK est relativement rare (environ 30%). Une biopsie pleurale peut mettre en évidence des granulomes et permettre l'isolement du bacille.

La péritonite tuberculeuse résulte, soit d'une contiguïté avec un organe infecté (ganglion, intestin, trompe), soit par dissémination lors d'une forme miliaire. Le

liquide d'ascite est un exsudat contenant de 500 à 2 000 cellules, à prédominance lymphocytaire le plus souvent.

#### **4-4-Tuberculose neuroméningée :**

La méningite tuberculeuse se présente sous la forme d'une méningite d'installation plutôt progressive sur quelques semaines, isolée, ou associée à des signes neurologiques focaux, avec en particulier une atteinte évocatrice de la base du crâne. Le début est souvent insidieux (fièvre, anorexie, vomissements, régression pondérale, céphalées) avec des troubles du comportement (irritabilité, apathie) qui sont parfois les seules manifestations à attirer l'attention, et plus tardivement des signes neurologiques (convulsions, paralysie oculomotrice, troubles de conscience, coma).

Une hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique est habituelle. Une autre atteinte tuberculeuse concomitante suggère le diagnostic, mais n'est pas systématique. L'orientation diagnostique est principalement donnée par l'analyse du LCR qui est souvent à prédominance lymphocytaire et surtout hypoglycorachique avec une hyperprotéinorachie franche. L'isolement du BK à partir du LCR est relativement rare et nécessite un prélèvement d'au moins 2 ml. Une imagerie cérébrale (tomodensitométrie, résonance magnétique) doit être systématique dans cette situation. Des tuberculomes intracérébraux peuvent accentuer les troubles neurologiques ou psychiatriques, ou se manifester par des crises convulsives. Des troubles aigus ou séquellaires sur la circulation du LCR peuvent conduire à une hydrocéphalie, pouvant nécessiter le recours à des évacuations itératives de LCR, voire à la pose d'une valve de dérivation.

#### **4-5-Tuberculose urogénitale :**

Une tuberculose rénale peut survenir quelle que soit la forme de tuberculose. Souvent il est retrouvé de façon concomitante à une localisation pulmonaire qui n'est pas nécessairement active. La leucocyturie aseptique est évocatrice et l'urographie

objective habituellement des anomalies d'autant plus importantes que l'évolution de l'infection est prolongée : modifications des structures urinaires qui paraissent rétrécies et rigides, avec une moindre capacité à se déformer, des calcifications suggestives, une hydronéphrose. La recherche de mycobactéries sur les urines, prélevées le matin, 3 jours de suite, au mieux après restriction hydrique, et leur mise en culture permettent le diagnostic dans la majorité des cas. Si une obstruction se développe, une corticothérapie adjuvante au traitement antibiotique peut permettre la levée de l'obstacle. En l'absence d'amélioration ou en cas de complication, le recours à la chirurgie peut être nécessaire.

Chez l'homme, une atteinte génitale est fréquemment associée à l'atteinte rénale, pouvant impliquer la prostate, les vésicules séminales, les épидидymes et les testicules. Le diagnostic est suggéré par la mise en évidence de calcifications repérables à l'examen clinique. Chez la femme, la tuberculose génitale débute par une salpingite, à partir de laquelle l'infection peut progresser vers les autres organes génitaux, et provoquer une stérilité.

#### **4-6-Tuberculose digestive :**

La contamination du tube digestif se fait par la déglutition de sécrétions contaminées. L'ensemble du tube digestif peut être impliqué, depuis la bouche jusqu'à l'anus, sous forme d'ulcérations ou de masse d'allure tumorale exubérante pouvant faire dévier le diagnostic. L'évolution peut se faire vers des complications telles qu'une hémorragie, une perforation, une obstruction, une fistulisation et de malabsorption. La réponse au traitement antibiotique est excellente et doit laisser si possible le délai nécessaire à son évaluation avant tout recours à la chirurgie.

Des tuberculoses pancréatiques existent sous un aspect d'abcès ou de masse hétérogène, impliquant aussi des ganglions, qui peuvent à tort orienter vers une tumeur. Par ailleurs, les voies biliaires peuvent être obstruées par des adénopathies

tuberculeuses contiguës, et des cholangites tuberculeuses ascendantes ont été aussi décrites.

La tuberculose est une cause fréquente d'hépatite granulomateuse, habituellement asymptomatique, ou du moins associée à une élévation isolée des phosphatases alcalines.

#### **4-7-Autres formes, rares :**

La tuberculose laryngée hautement contagieuse peut se présenter sous la forme d'une lésion allant d'un simple érythème jusqu'à l'ulcération et un aspect de masse exubérante pseudo tumorale. L'otite tuberculeuse est rare et son diagnostic fait fréquemment défaut par l'absence de manifestations spécifiques (otorrhée indolore, perforations tympaniques). Cependant, l'infection évolue progressivement vers une perte auditive sévère, une nécrose de l'os mastoïde et une paralysie faciale. Une atteinte tuberculeuse des glandes surrénales peut provoquer une hypertrophie des glandes avec ou sans calcifications, et être responsable d'une insuffisance surrénale lente. Différentes atteintes oculaires tuberculeuses ont été décrites, requérant un examen ophtalmologique systématique devant toute tuberculose : les tubercules de Bouchut rétiniens parfois retrouvés lors d'une miliaire, uvéite, épisclérite. Des lésions tuberculeuses cutanées variées ont été décrites, surtout par le passé. Il peut s'agir d'une inoculation exogène, de l'extension d'un foyer adjacent (ganglions, os) ou d'une dissémination hématogène. La variabilité de ces lésions, nodulaires ou ulcérées, doit inciter à rechercher une mycobactérie, surtout en l'absence d'étiologie clairement identifiée et particulièrement en cas de SIDA.

# DIAGNOSTIC

## **1-Analyse bactériologique :**

Elle doit obéir au guide de bonnes exécutions des analyses aux laboratoires (GBEA) dans une atmosphère sécurisée selon le guide de lutte antituberculeuse de la direction d'épidémiologie.

### **1-1 Mesures de sécurité dans un laboratoire :**

Le laboratoire doit être ensoleillé, bien aéré, suffisamment éclairé et assez spacieux. La vaccination par le BCG est obligatoire pour l'ensemble du personnel exerçant dans le laboratoire de mycobactériologie. Un examen médical incluant une radiophotographie est systématique une fois par an pour l'ensemble du personnel du laboratoire.

### **1-2-Nature du prélèvement (35) :**

La tuberculose peut atteindre tous les organes, d'où le grand choix des produits pathologiques (secrétions bronchiques, urines, liquide pleural, LCR, liquide d'ascite, pus, liquide articulaire, os...). La nature du prélèvement dépend des signes d'appel et de la localisation de la tuberculose suspectée.

En cas de tuberculose pulmonaire : 3crachats à 3jours de suite à jeun. On peut avoir recours au tubage gastrique, ou au lavage broncho-alvéolaire.

Pour la tuberculose extra-pulmonaire : les prélèvements peuvent être :

- Liquide céphalo-rachidien.
- Urines.
- Biopsie ganglionnaire.
- Ponction-biopsie pleurale.
- Ponction-biopsie synoviale ou disco-vertébrale.

- Liquide d'ascite.
- L'os.

### **1-3-Examen direct (9, 36) :**

La mise en évidence des mycobactéries se fait par coloration de Ziehl-Neelsen, qui utilise la propriété d'acido-alcool-résistance des mycobactéries après les avoir colorées à la fuchsine phéniquée ou avec un fluorochrome. L'observation est faite au microscope optique avec un objectif à fort grossissement (x 100, immersion dans l'huile) et les bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) apparaissent comme des bâtonnets rouges sur fond bleu. Après coloration fluorescente à l'auramine par la méthode de Degommier, l'observation est faite au microscope à fluorescence et les BAAR apparaissent comme des bâtonnets jaune-vert et brillants sur fond sombre. Dans ce cas les bacilles peuvent être repérés avec un objectif de faible grossissement (x 25) et l'examen microscopique est alors beaucoup plus rapide.

Le résultat de l'examen microscopique est exprimé quantitativement. Lorsque, après coloration à l'auramine, le nombre total de bacilles observés sur le frottis est inférieur à 10, il est recommandé, en raison du risque de confusion entre BAAR et débris cellulaires, d'effectuer un contrôle sur un autre prélèvement.

L'examen microscopique met en évidence des BAAR, c'est-à-dire des mycobactéries, mais ne permet pas de faire la distinction entre complexe *M tuberculosis* et mycobactéries atypiques, et il n'est pas très sensible car il faut que le produit pathologique contienne au moins 10 000 bacilles par ml pour que l'on puisse voir au moins un BAAR sur le frottis avec une probabilité supérieure à 95%.

Malgré ses limites, l'examen microscopique est une étape essentielle du diagnostic de la tuberculose car il permet de détecter rapidement, les malades les plus bacillifères, donc les plus contagieux pour leur entourage. C'est sur cet examen que

repose la stratégie de diagnostic et de traitement recommandée par l'OMS. En France, en moyenne, la moitié des cas de tuberculose pulmonaire bactériologiquement documentés sont à examen microscopique positif.

#### **1-4-Culture (13) :**

La culture à partir d'échantillons cliniques (expectorations, ponction ganglionnaire, liquide céphalorachidien...), permet le diagnostic définitif de la tuberculose. Une fois que les bacilles tuberculeux ont été cultivés sur milieu solide de Lowenstein-Jensen on peut pratiquer un antibiogramme pour déterminer in vitro leur sensibilité aux antibiotiques. Cette culture nous objective après une durée de 21 à 28 jours la présence de colonies rugueuses en chou fleur de couleur beige-crème, alors qu'il faut entre 6 et 8 semaines pour obtenir une culture positive et réaliser l'antibiogramme.

En dehors du milieu solide, plusieurs milieux liquides, dérivés du milieu de Middelbrook. Le plus ancien, le milieu 7H12, qui est utilisé dans le système de respirométrie radiométrique BACTEC 460 TB, a été supplanté, à cause des difficultés liées à l'élimination des déchets radioactifs, par des méthodes utilisant des milieux non radioactifs. Ces milieux sont utilisés manuellement (Mycobacterial Growth Indicator Tube ou MGIT<sup>®</sup>, Becton Dickinson, et tube MB Redox<sup>®</sup>, Biotest) ou sont intégrés dans des systèmes automatiques de détection des cultures positives (systèmes 9000 MB<sup>®</sup> et Bactec 960<sup>®</sup>, Becton Dickinson et système BacT/Alert 3D<sup>®</sup>, BioMérieux).

L'ensemencement des milieux liquides est habituellement précédé de l'addition d'un complexe vitaminique et de l'addition d'un cocktail d'antibiotiques pour les prélèvements non stériles (sécrétions respiratoires...).

Dans les milieux liquides, la présence de bacilles de la tuberculose est détectée en moyenne en 8 jours à 14 jours et avec une sensibilité au moins égale à celle du milieu de Löwenstein-Jensen. Toutefois, l'absence de colonies, la difficulté pour

détecter des cultures mixtes de mycobactéries et la fréquence des contaminations limitent leur intérêt.

L'utilisation conjointe du milieu de Löwenstein-Jensen et d'un milieu liquide est recommandée à chaque fois que cela est possible.

Certains milieux liquides ont été adaptés pour la recherche des mycobactéries dans le sang et/ou pour l'antibiogramme.

### **1-5 Identification (37) :**

L'aspect principal de l'identification est de différencier les mycobactéries du complexe *M tuberculosis* des mycobactéries atypiques. Avec l'évolution des techniques de biologie moléculaire, un choix peut être fait entre ces techniques et les méthodes dites traditionnelles ou biochimiques. Un argument non négligeable pour fixer ce choix sera le délai de rendu du résultat. Les méthodes classiques d'identification des cultures en milieu solide déterminent les propriétés culturales (rapidité de croissance, production de pigments avec épreuve de photoinduction et croissance à différentes températures), la capacité de pousser sur milieux contenant diverses substances inhibitrices (comme l'hydrazide de l'acide thiophène-2 carboxylique), ainsi que la production de certaines enzymes (catalase, nitratase) et de substances chimiques (niacine) retrouvées dans les milieux de culture.

Plusieurs de ces nouvelles technologies ont été présentées et plusieurs techniques plus anciennes et établies ont été rappelées au service. L'application de plusieurs de ces technologies est toujours à l'état préliminaire, mais il en existe plusieurs qui pourront avoir un impact considérable sur la précision et la durée du diagnostic dans les années à venir **(38)**.

### **1-5-1-Technologie radiométrique (39) :**

Le BACTEC est la méthode radiométrique la plus largement répandue pour détecter la croissance précoce des mycobactéries dans la culture. Depuis son introduction, la méthode de BACTEC a fourni une croissance plus rapide (moyenne, 9 jours), une identification spécifique de la tuberculose (5 jours), et l'essai rapide de susceptibilité des drogues (6 jours). Bien que la technologie radiométrique ne puisse pas remplacer complètement les méthodes mycobactériologiques classiques, et puisse sous-estimer la résistance des drogues, c'est un nouvel outil valable. BACTEC d'interface (pour une croissance plus rapide) avec des techniques pour l'identification rapide (par exemple, sondes génétiques, chromatographie liquide à haute pression, anticorps monoclonaux) offre des possibilités intrigantes pour de futures améliorations de diagnostic.

### **1-5-2-Techniques d'amplification génique « TAG » :**

Les TAG permettent d'augmenter le nombre de copies d'un segment cible d'acide nucléique (ADN ou ARN) de manière à permettre sa détection et cela à partir d'un nombre très faible de séquences génomiques cibles, ils permettent de déterminer si les bacilles observés à l'examen microscopique sont des mycobactéries du complexe tuberculosis et, en cas d'examen microscopique négatif, de détecter la présence des bacilles tuberculeux dans les prélèvements.

### **1-5-3-Polymerase Chain Reaction ( PCR) (40) :**

La PCR permet de déceler en 24 heures la présence d'une mycobactérie appartenant au complexe tuberculosis dans un prélèvement, en amplifiant des séquences génomiques spécifiques. La méthode a été codifiée et l'apparition sur le marché de kits prêts à l'emploi a récemment contribué à sa vulgarisation en standardisant les réactifs et en uniformisant les méthodologies. On soumet les mycobactéries présentes dans le culot de centrifugation à la lyse par différents agents

physico-chimiques. La cible est libérée, elle peut alors être amplifiée. Plusieurs techniques ont été décrites :

- Le test d'amplification Amplicore (Roche) : Ce test permet, soit la mise en évidence des mycobactéries du complexe tuberculosis, soit celle de *M avium-intracellulare*. Son principe utilise une amplification par une Taq polymérase de l'ADN codant une partie spécifique de l'ARN 16S.
- Le test AMTD (tm) Gen Probe (Biomérieux). Le principe de ce test repose sur l'amplification d'une cible de l'ARN ribosomal par une reverse transcriptase.
- Le test d'amplification génique par la méthode LCxg (Abbott). Ce test fait intervenir quatre sondes oligo-nucléotidiques qui reconnaissent une séquence cible de l'ADN des mycobactéries du complexe tuberculosis. Dans un premier temps, une ADN polymérase thermostable comble les espaces entre les amorces, ensuite une ligase thermostable réunit les fragments les uns aux autres.

La sensibilité des TAG est inférieure au « gold standard » qu'est la culture, elle est de 90 à 100% pour les prélèvements à Microscopie positive (M<sub>+</sub>) et 50 à 70% pour les prélèvements à Microscopie négative (M<sub>-</sub>).

La spécificité des TAG est excellente, aucun acide nucléique autre que celui qui est ciblé n'est faussement amplifié, mais la contamination réduit la spécificité à 96-97%.

#### **1-5-4-Méthodes immunologiques (41, 42, 43, 44):**

▪ Les tests sérologiques, constamment critiqués du fait d'un manque de sensibilité et de spécificité, ont vu leur intérêt croître à nouveau grâce à la connaissance récente du génome et de la structure pariétale de *M tuberculosis*.

La base immunologique réside dans la stimulation des lymphocytes T par des antigènes spécifiques de maladies tuberculeuses (ESAT 6 ET CFP 10) qui va entraîner une production d'interféron gamma. La mise en contact in vitro des lymphocytes stimulés par ces antigènes bien identifiés va entraîner la production d'interféron gamma à un taux significatif. Cette réponse n'existe que chez les personnes antérieurement infectées, et elle n'est pas brouillée par des expositions antérieures au BCG ou à des mycobactéries autres que tuberculosis.

Deux tests sont approuvés au niveau international ; le QuantiFERON TB Gold<sup>®</sup> et le T SPOT-TB<sup>®</sup> semblent avoir une sensibilité et surtout une spécificité nettement supérieures à celles de l'IDR pour le diagnostic de la tuberculose maladie, dépassant respectivement 85% et 90%. Cependant, ces tests ne sont pas à ce jour quantitatifs et ne peuvent pas donner d'indication sur l'ancienneté de l'infection, ni prédire le risque de passage éventuel à la tuberculose maladie.

En application pratique ces 2 tests sont réalisés pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente autour d'un cas de tuberculose, chez les migrants infectés dans leur pays d'origine ou chez les groupes à risque.

L'intérêt majeur de ces techniques est de ne pas reposer sur la mise en évidence du *M tuberculosis*. Elles sont complémentaires des techniques bactériologiques, et ne sont en aucun cas destinées à les remplacer. Elles présentent l'avantage majeur d'être peu coûteuses et d'application très aisée.

▪ Dosage de l'ADA (adénosine désaminase) (45): l'ADA est une enzyme qui participe au métabolisme des purines, et à la maturation des lymphocytes. L'augmentation de l'ADA dans les pleurésies tuberculeuses est due à l'activation macrophagique, le BK n'étant pas la source de l'ADA.

L'ADA sérique est élevée dans la tuberculose pulmonaire mais également dans de nombreuses maladies cancéreuses, infectieuses, granulomateuses et inflammatoires.

Compte tenu de sa simplicité et sa forte valeur prédictive négative, la mesure de l'activité de l'ADA pleurale est un test rapide (2 heures) et fiable pour éliminer une tuberculose devant une pleurésie lymphocytaire, que se soit dans les pays à forte ou à faible prévalence tuberculeuse. À l'inverse, un taux très élevé d'ADA doit faire évoquer le diagnostic de tuberculose.

▪ La détection de l'acide tuberculo-stéarique : l'acide tuberculo-stéarique est un acide gras saturé à longue chaîne qui constitue la paroi des bactéries de la famille des actinomycétales. Il peut être détecté en quantité femtomolaire (10-15 M) dans un produit pathologique par chromatographie gazeuse-spectrophotométrie de masse en quelques heures. Comme *M tuberculosis* est la seule espèce bactérienne responsable de méningite qui peut libérer de l'acide tuberculo-stéarique, la mise en évidence d'acide tuberculo-stéarique dans le liquide céphalorachidien est fortement évocatrice d'infection tuberculeuse. Lorsque celui-ci est présent dans un prélèvement d'origine respiratoire, sa valeur prédictive nécessite encore d'être évaluée. En effet, *M tuberculosis* n'est pas le seul actinomycétale pouvant être présent dans l'arbre respiratoire. Bien que cette technique apparaisse plus sensible que l'examen microscopique et aussi sensible que la culture pour le diagnostic de la méningite tuberculeuse, l'équipement nécessaire à sa réalisation est très coûteux et ne permet pas à ce jour son utilisation en routine.

#### **1-6 Antibiogramme (13, 37) :**

##### **▪ Méthode des proportions :**

La méthode des proportions est la méthode de référence. Elle consiste à vérifier si la proportion de mutants résistants aux antibiotiques est celle que l'on observe pour les souches sauvages normalement sensibles ou si elle est anormalement élevée. En France, la méthode des proportions est habituellement effectuée sur milieu de Löwenstein-Jensen.

Pour déterminer la proportion de mutants résistants avec une bonne précision, il est indispensable :

- De préparer une suspension homogène des bacilles à étudier (pour cela on broie à sec les colonies dans un ballon contenant des billes de verre avant d'ajouter l'eau pour diluer);
- D'ensemencer plusieurs dilutions de la suspension obtenue sur des milieux de culture avec et sans antibiotique (milieux témoins).

La souche de *M tuberculosis* est déclarée résistante lorsque la proportion des bacilles résistants est égale ou supérieure à la proportion critique.

La méthode donne de bons résultats avec la majorité des antibiotiques à l'exception du pyrazinamide. En effet, cet antibiotique n'étant actif qu'à pH 5,5 et la croissance de *M tuberculosis* à ce pH étant difficile et irrégulière, l'interprétation des résultats est délicate.

Les résultats de l'antibiogramme sont obtenus après 4 à 6 semaines d'incubation, délai nécessaire au développement des colonies. Lorsque l'antibiogramme est effectué à partir d'une primoculture (antibiogramme « indirect »), ils sont donc généralement obtenus 2 mois après la mise en culture du prélèvement. Lorsque l'examen microscopique du prélèvement révèle une quantité suffisante de bacilles (plus de 1, et au mieux plus de 5 par champ), on peut faire un antibiogramme « direct ». Pour cela, le prélèvement est homogénéisé, décontaminé et ensemencé (pur et dilué) directement sur des tubes de milieu de culture avec et sans antibiotiques. Les résultats de l'antibiogramme sont alors disponibles en même temps que ceux de la primoculture.

▪ **Antibiogramme en milieu liquide :**

Il est possible d'apprécier, au sein d'une souche de *M tuberculosis*, la proportion de mutants résistants en utilisant le système Bactec 460<sup>®</sup>. On mesure alors la quantité

de  $^{14}\text{CO}_2$  produite dans des flacons additionnés d'antibiotique et dans des flacons sans antibiotique (témoins), les flacons-témoins ayant été ensemencés avec 100 fois moins de bacilles que les flacons contenant l'antibiotique. Si la production de  $\text{CO}_2$  marquée dans les flacons avec antibiotique est au moins égale à celle de  $\text{CO}_2$  marquée dans les flacons-témoins, c'est qu'au moins 1% des bacilles sont résistants à l'antibiotique considéré.

La méthode permet de déterminer avec fiabilité la sensibilité à l'isoniazide, à la rifampicine, à la streptomycine et à l'éthambutol, en 5 à 10 jours après la primoculture. On peut également procéder à un antibiogramme direct si le produit pathologique est suffisamment riche en bacilles mais les risques de contamination sont élevés. La méthode en milieu liquide n'est pas standardisée pour les autres antibiotiques antituberculeux.

Le milieu MGIT et les systèmes Bactec 960<sup>®</sup> et BacTAlert 3D<sup>®</sup> offrent la possibilité d'effectuer l'antibiogramme de *M tuberculosis* et remplacent le système radioactif.

▪ **Antibiogramme par les méthodes de biologie moléculaire :**

Tests de résistance aux antibiotiques par biologie moléculaire (37) : les gènes codant pour la cible des principaux antibiotiques ainsi que la plupart des mutations responsables de la résistance ont été identifiés chez *M tuberculosis*. Lorsque les mutations en cause sont localisées sur de courtes séquences nucléotidiques de ces gènes, elles peuvent être détectées après amplification de ces séquences. La détection de la mutation peut alors être faite par séquençage de la séquence amplifiée, ce qui en pratique est réservé à des laboratoires spécialisés. La technique LIPA (pour « Line probe assay ») consiste à amplifier la séquence nucléotidique susceptible d'être mutée, puis à l'hybrider, d'une part avec des sondes spécifiques de sa conformation normale (témoins « sensibles »), et d'autre part avec des sondes spécifiques des principales

mutations ponctuelles connues. Les sondes sont fixées sur une bandelette. La révélation des hybrides est enzymatique et se traduit par une réaction colorée. Cette technique permet d'obtenir des résultats en 24 heures pour la détection de la résistance à la rifampicine (InnoLipaRifTB, InnoGenetics) qui résulte de mutations groupées dans une région bien délimitée du gène *rpoB*.

Ses résultats sont fiables, d'autant plus qu'il est possible de l'appliquer directement aux prélèvements riches en bacilles. Onéreuse et délicate, la technique LIPA est employée par des laboratoires entraînés où elle est habituellement réservée aux malades suspects de multirésistance.

Lorsque les mutations impliquées dans la résistance sont localisées sur de longues séquences nucléotidiques, voire sur plusieurs gènes, elles ne peuvent être détectées par simple amplification et hybridation. C'est le cas pour la résistance à l'isoniazide et à un moindre degré pour la résistance au pyrazinamide. Le développement récent de biopuces à ADN permettant l'hybridation de l'ADN amplifié avec des milliers de sondes greffées sur une petite surface pourrait constituer dans un proche avenir un outil intéressant de détection rapide de la résistance de *M tuberculosis*.

### **1-7- Réaction Cutanée Tuberculique IDR (46) :**

La tuberculine est un mélange d'antigènes en grande partie dénaturés, non représentatifs des antigènes mycobactériens natifs, obtenus à partir de filtrats de cultures de *M tuberculosis* sur des milieux synthétiques.

L'antigène préféré est le dérivé protéique purifié de la tuberculine (purified protein derivative [PPD]), en dilution, additionnée de polysorbate 80 pour éviter l'adsorption sur le verre ou le plastique. La PPD américaine, ou PPD-S, a servi initialement comme tuberculine standard de l'OMS, mais a été remplacée dans la plupart des pays par une tuberculine danoise, la RT-23. En routine, le dosage «

intermédiaire » doit être utilisé : deux unités de RT-23 sont ainsi bioéquivalentes à cinq unités de PPD-S, et à dix unités Pasteur, d'usage en France.

L'IDR à la tuberculine (ou réaction de Mantoux) est une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire, spécifique d'un ensemble d'antigènes mycobactériens tuberculeux. La réaction produite chez le patient préalablement infecté est médiée par les lymphocytes CD4<sup>+</sup> sensibilisés lors de la primo-infection, qui sont attirés sur le site du test cutané et qui y prolifèrent avec production de cytokines. Positive, elle ne témoigne que d'une primo-infection préalable ou d'une vaccination préalable par le BCG, sans préjuger de l'évolution actuelle. Elle est réalisée sur l'avant-bras, avec le dosage « intermédiaire », soit deux unités de RT-23, cinq unités de PPD-S ou dix unités Pasteur, selon le produit utilisé.

D'autres tests existent, plus adaptés au dépistage auprès des jeunes enfants (test épicutané au sparadrap) ou des collectivités (test transcutané ou prick-test par bague tuberculinique). En cas de positivité, une confirmation par un test classique est nécessaire. Les réactions d'hyperréactivité à l'IDR sont lues en mesurant le diamètre de l'induration, par palpation douce, au bout de 48 à 72 heures. La réaction spécifique est constituée d'une induration croissante jusqu'à la 72<sup>e</sup> heure. Le diamètre moyen des réactions positives est de 17 mm. Elle peut s'accompagner de phlyctènes, voire même de lymphangite avec adénopathies satellites.

Les personnes présentant un test positif au PPD sont moins susceptibles de présenter une nouvelle infection tuberculeuse que les personnes PPD négatives, sans qu'il y ait garantie de protection à l'égard d'une réactivation. En général, les cas sévères de tuberculose active, souvent cavitaire chronique, sont accompagnés de réactions tuberculiniques très positives. À l'opposé, 50% des cas de tuberculose miliaire, 33% des pleurésies tuberculeuses récemment diagnostiquées, et 15% des patients présentant une tuberculose active récente ont un test paradoxalement négatif, tout comme les

patients immunodéprimés. Cette anergie paradoxale peut disparaître avec la stabilisation du processus pathologique. Des tests faussement négatifs sont possibles en cas d'injection sous-cutanée, d'utilisation de PPD périmée, et de maintien prolongé du PPD dans les seringues avant utilisation. Il n'y a pas de réactions positives dues à une allergie aux composants du diluant.

La répétition des tests cutanés au PPD n'entraîne pas de réponse positive chez le sujet non infecté, mais peut augmenter une réactivité spécifique faible contre *M tuberculosis* ou non spécifique contre les mycobactéries non tuberculeuses de l'environnement. Ainsi, un test répété 7 à 10 jours après un premier test négatif chez une personne âgée préalablement infectée par le bacille tuberculeux, avec un dosage intermédiaire, peut donner une réaction positive.

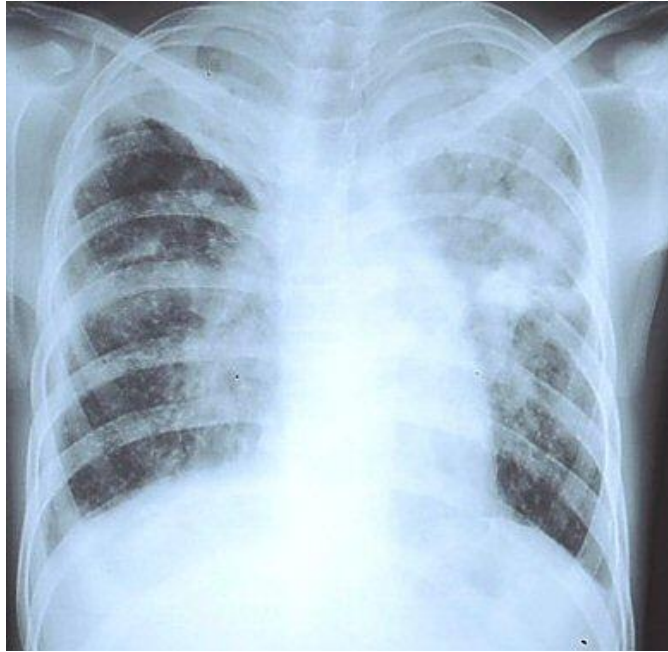
Une réactivité tuberculique non spécifique peut résulter d'un contact avec les mycobactéries de l'environnement, non pathogènes, surtout dans les pays chauds et humides, y compris les régions côtières du sud-est des États-Unis. Dans ces régions, seule une réaction de 10 mm ou plus est considérée comme positive, avec le risque de passer à côté de quelques réactions moindres traduisant réellement une infection préalable, active ou guérie, par *M tuberculosis*. Dans les pays nordiques, la réactivité tuberculique non spécifique est rarement retrouvée, et toute réactivité au PPD peut être considérée comme positive contre le bacille tuberculeux, sauf cas rare d'infection cutanée par *M marinum* (granulome des piscines ou des viviers). Diverses sensitines spécifiques sont également disponibles pour *M bovis* et diverses souches de mycobactéries non tuberculeuses.

## **2-Radiologie (47) :**

La tuberculose est une maladie contagieuse qui sévit dans le monde entier. Les signes radiologiques sont très variables, mais dans la plupart des cas, ils sont suffisamment caractéristiques pour suggérer le diagnostic. Classiquement, la

tuberculose est classée en primaire, commune dans l'enfance, et postprimaire, habituellement présente chez les adultes. Le signe radiologique le plus caractéristique de la tuberculose primaire est une lymphadénopathie. En tomодensitométrie (TDM), avec injection de produit de contraste, des ganglions hilaires et médiastinaux avec un centre hypodense suggèrent le diagnostic. La formation de cavernes est le signe caractéristique d'une tuberculose postprimaire ; il apparaît chez la moitié des patients environ. Une condensation hétérogène et mal limitée au niveau des segments apicaux ou postérieurs des lobes supérieurs ou dans le segment supérieur du lobe inférieur est, elle aussi, communément observée. Diverses complications sont associées à l'infection tuberculeuse ; parmi ces dernières, figurent une dissémination hématogène (tuberculose miliaire) ou une extension à la plèvre se traduisant par un épanchement pleural. Les complications tardives de la tuberculose constituent un groupe hétérogène de processus parmi lesquels figurent le tuberculome, la sténose bronchique, la bronchectasie, la broncholithiase, l'aspergillome, la fistule broncho-oesophagienne et la médiastinite fibreuse. L'imagerie apporte des informations essentielles pour la prise en charge et le suivi de ces patients, et elle est extrêmement précieuse pour le diagnostic des complications.

Chez les sujets infectés par le VIH, l'aspect radiologique est souvent atypique, les formes excavées sont rares, l'atteinte des 2 lobes inférieurs plus fréquente. Les signes semblent d'autant plus atypiques que l'immunodépression est importante. La radiographie du thorax peut apparaître normale du fait de l'absence de réaction granulomateuse.



**Figure 7 : opacités miliaires (opacités micronodulaires diffuses)**



**Figure 8 : opacités excavées (cavernes tuberculeuses)**

### **3-Anatomie Pathologie (21) :**

La multiplication des bacilles de la tuberculose dans n'importe quel site de l'organisme humain provoque une inflammation spécifique avec formation d'un granulome ou follicule épithélio-giganto-cellulaire associé à une nécrose caséuse. Ces follicules naissent de la fusion de plusieurs macrophages, réunis en cellule épithélioïde d'origine histiocytaire, entourées par une couronne lymphocytaire.

L'anatomopathologie est une aide au diagnostic, si l'examen bactériologique est négatif, surtout utile dans les localisations de tuberculose extra-pulmonaire.

Il est parfois possible de coupler les examens d'anatomopathologies avec des techniques de bactériologie.

Les lésions caractéristiques de la tuberculose sont soit d'ordre macroscopique (caséum, ulcération, lésions exsudatives, follicules épithélio-giganto-cellulaire, cellules géantes de Langhans, follicules fibreux à un stade avancé...).

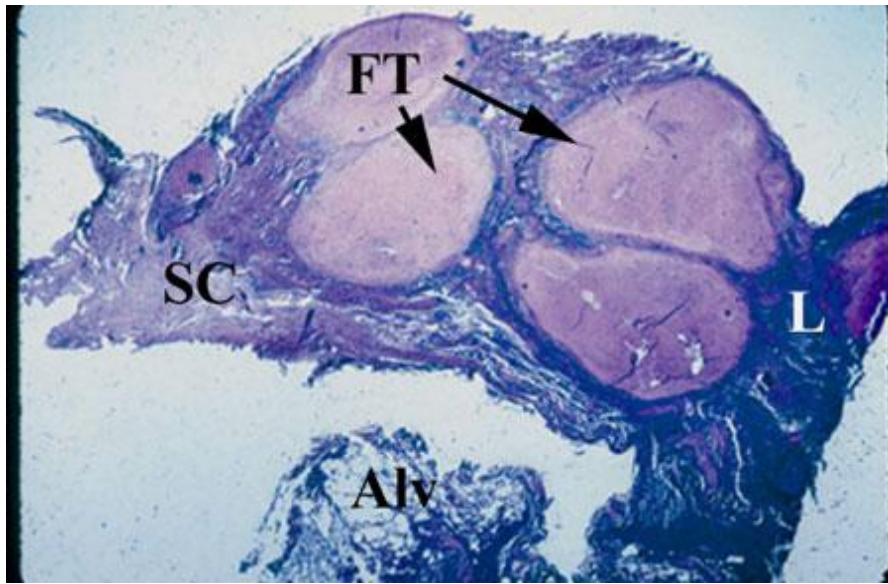


Figure 9 : Follicules tuberculeux (FT), Sclérose collagénique (SC), Alvéole pulmonaire (ALV) Infiltrat lymphocytaire (L), Bronche (B)

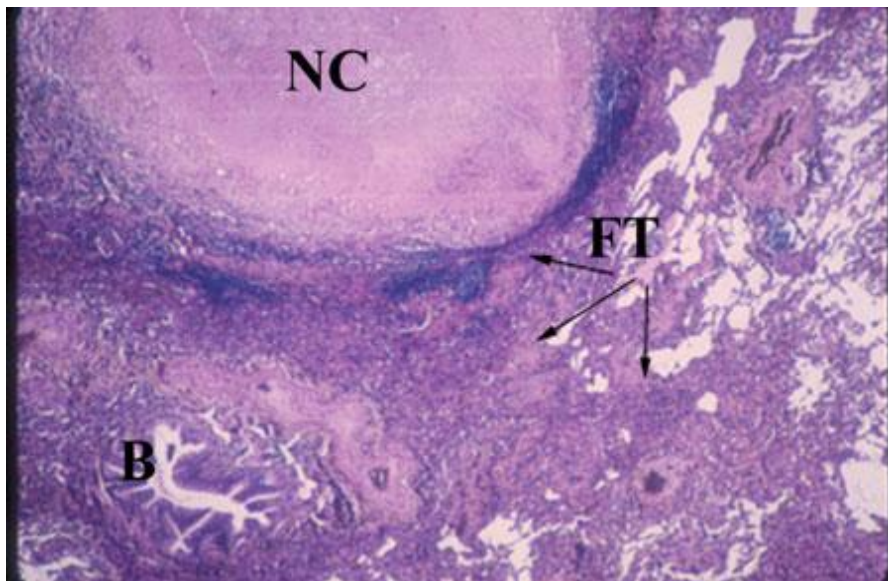


Figure 10 : la nécrose caséuse (NC), Bronche (B), Follicules tuberculeux (FT)

Stratégie  
Halte à la  
Tuberculose

En 2006, l'OMS a lancé la nouvelle stratégie Halte à la tuberculose, qui repose essentiellement sur le DOTS (directly observed short course treatment), méthode de lutte contre la tuberculose mise en place par l'OMS depuis 1995. Depuis cette date, plus de 22 millions de malades ont été traités par les services utilisant la stratégie DOTS. La nouvelle stratégie en six points capitalise sur ce succès tout en reconnaissant les difficultés essentielles que pose la co-infection tuberculose-VIH et la tuberculose multirésistante. Elle apporte également des réponses aux problèmes d'accès, d'équité et de qualité et adopte des innovations qui reposent sur des données factuelles en s'efforçant de faire participer les dispensateurs de soins privés, de donner les moyens d'agir aux personnes et aux communautés touchées et d'aider à renforcer les systèmes de santé et à promouvoir la recherche **(33)**.

## **1- Les six composantes de la stratégie Halte à la tuberculose sont les suivantes :**

### **1.1. Poursuivre et améliorer une stratégie DOTS de qualité :**

- Engagement politique accompagné d'un financement accru et durable.
- Dépistage des cas par un examen bactériologique de qualité avérée.
- Traitement standardisé et supervisé, accompagné d'un soutien au patient.
- Système efficace d'approvisionnement et de gestion des médicaments.
- Système de suivi et d'évaluation, et mesure de l'impact.

**1.2. Lutter contre la co-infection tuberculose/VIH, la Tuberculose multirésistante et s'attaquer à d'autres défis :**

- Collaboration dans le domaine de la lutte contre la co-infection tuberculose/VIH.
- Prévention de la tuberculose multirésistante.
- Mesures en faveur des prisonniers, des réfugiés, d'autres groupes à risque et des situations particulières.

**1.3. Contribuer au renforcement des systèmes de santé :**

- Participation active aux efforts pour améliorer la politique des systèmes de santé, les ressources humaines, le financement, la gestion, la prestation de services et les systèmes d'information.
- Partager les nouvelles approches permettant de renforcer les systèmes, y compris de l'approche pratique de la santé respiratoire (APSR).
- Adaptation d'innovations venant d'autres domaines.

**1.4. Impliquer tous les soignants :**

- Approches public-public et public-privé.
- Normes internationales pour la prise en charge de la tuberculose.

**1.5. Donner aux patients et aux communautés la capacité d'agir :**

- Communication et mobilisation sociale.
- Participation de la communauté aux soins de la tuberculose.
- Charte des patients pour les soins antituberculeux.

### **1.6. Favoriser et promouvoir la recherche :**

- Recherche opérationnelle centrée sur les programmes de lutte.
- Travaux de recherche pour la mise au point des outils diagnostiques, des médicaments et des vaccins nouveaux.

### **2-Cibles concernant la tuberculose :**

Le financement intégral et l'application du plan permettront de :

- ✓ Atteindre l'objectif du millénaire pour le développement consistant à avoir stopper la propagation et commencer à inverser la tendance actuelle d'ici 2015.
- ✓ Généraliser l'accès à un diagnostic et à un traitement de la tuberculose.
- ✓ Sauver 14 millions de vies supplémentaires.
- ✓ Traiter 50 millions de personnes atteintes de tuberculose.
- ✓ Traiter tous les cas de tuberculose multirésistante diagnostiqués.
- ✓ Offrir un traitement antirétroviral à 3 millions de patients tuberculeux porteurs du VIH.
- ✓ Produire, d'ici 2010, le premier antituberculeux nouveau depuis 40 ans.
- ✓ Mettre au point un nouveau vaccin d'ici 2015.
- ✓ Fournir, sur les lieux de soins, des tests de diagnostic rapide peu onéreux de la tuberculose.

*PROGRAMME  
NATIONAL DE LA  
LUTTE ANTITUBERCULEUSE*

La lutte contre la tuberculose a été toujours considérée par notre pays comme une intervention sanitaire prioritaire. La LAT au Maroc est organisée dans le cadre du Programme National de Lutte Antituberculeuse (PNLAT) (48).

Le nouveau programme antituberculeux a été révisé pendant l'année 1990. Il a été mis en œuvre dans toutes les provinces à partir de janvier 1991. Afin de réduire de façon notable la transmission du bacille tuberculeux dans la population, le PNLAT s'était fixé comme objectifs, pour l'an 2000, de dépister 80% des cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM<sub>+</sub>) qui existent dans la population et d'en guérir 85%. Pour ce faire la Stratégie DOTS de l'Organisation Mondiale de la Santé a été introduite au Maroc dès 1991.

## **1-Objectifs généraux:**

### **1-1-Objectifs épidémiologiques :**

L'objectif général du programme national de lutte antituberculeuse (PNLAT) est de réduire de façon notable la transmission du bacille tuberculeux dans la population marocaine ainsi que la morbidité et la mortalité liée à la tuberculose.

### **1-2-Objectifs opérationnels :**

Ayant atteint les objectifs opérationnels fixés par l'organisation mondiale de la santé pour l'an 2000, à savoir : identifier plus de 80% des sources d'infection présente dans la collectivité et guérir au minimum 85% de celles-ci. Le PNLAT fixe de nouveaux objectifs opérationnels à moyen et à long terme afin d'accélérer la diminution de la circulation du bacille tuberculeux dans la collectivité marocaine.

## **2-Stratégie :**

La stratégie adoptée par le PNLAT depuis sa restructuration en 1991 est celle préconisée par l'OMS et qui est connue sous l'acronyme « DOTS ». Cette stratégie est fondée sur cinq composantes :

- L'engagement politique des gouvernements à lutter contre la tuberculose.
- La mise en place d'un réseau de laboratoires de microscopie permettant le dépistage des cas contagieux en priorité.
- L'application de régimes thérapeutiques efficaces de courte durée (6 à 8 mois), standardisés et directement supervisés pendant au moins leurs phases initiales.
- L'approvisionnement régulier en médicaments antituberculeux et en produits de laboratoire.
- La mise en place d'un système standardisé d'information permettant l'évaluation continue des activités de la lutte antituberculeuse entreprise dans les pays.

L'application de cette stratégie sur le terrain est rendue effective grâce aux mesures d'accompagnement suivantes :

- L'assurance du financement des activités de la LAT par l'allocation d'un budget important.
- La réorganisation des structures du programme dans le but d'une meilleure intégration des activités de la lutte antituberculeuse dans le réseau des soins de santé de base.
- Le renforcement du réseau des laboratoires de diagnostic de la tuberculose, particulièrement ceux de bacilloscopie qui permettent d'identifier le BK par l'examen microscopique direct des expectorations.
- L'orientation des activités du dépistage vers une population cible représenté essentiellement par les malades contagieux.
- La supervision et l'évaluation périodique des résultats du programme.

- La supervision et formation continue du personnel impliqué dans les activités du programme de la LAT.
- La gratuité de toutes les prestations sanitaires en matière de lutte antituberculeuse, depuis le dépistage jusqu'à la guérison (diagnostic, hospitalisation, traitement...).
- Le développement de la composante «éducation sanitaire» des malades et de leur entourage, ainsi que la sensibilisation du public en collaboration avec les services et organismes concernés.
- Le maintien à plus de 90% de la couverture vaccinale par le BCG chez les nouveaux-nés pour prévenir les complications de la primo-infection et la survenue de méningites et de miliaires tuberculeuses chez les enfants de moins de cinq ans.

### **3-Dépistage de la tuberculose :**

#### **3-1-Objectif du dépistage :**

Le programme national de la LAT vise à prévenir la propagation de l'infection tuberculeuse. Le principal objectif du dépistage est l'identification permanente des sources de contamination dans la collectivité, en l'occurrence les cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive.

#### **3-2-Population cible du dépistage :**

##### **3-2-1-Sujets consultants pour signes respiratoires :**

Ce sont les patients âgés de plus de 10 ans qui consultent pour des signes respiratoires qui persistent plus de deux semaines (toux, expectoration, hémoptysie, douleur thoracique...) associés à des signes généraux (amaigrissement, fièvre persistante, anorexie...).

### **3-2-2-Sujets suspects de tuberculose :**

Tout patient qui présente des symptômes en faveur de la tuberculose en particulier une toux et des expectorations de plus de deux semaines.

### **3-2-3-Sujets contacts :**

Ce sont les personnes qui vivent au contact de patients ayant une tuberculose pulmonaire à microscopie positive ou une P.I.T.

### **3-2-4-Autres :**

Ce sont surtout les patients chez qui on découvre des lésions radiologiques compatibles avec une tuberculose au cours d'un examen médical systématique (médecine de travail, bilan préopératoire, surveillance clinique des maladies chroniques...).

## **3-3-Modalités de dépistage :**

### **3-3-1-Chez les consultants suspects :**

La sélection des malades suspects de tuberculose parmi Les consultants présentant des signes respiratoires persistants est basée sur :

#### a) Interrogatoire :

Il doit être minutieux et doit préciser :

- La nature et la durée des symptômes respiratoires et/ou généraux.
- La notion de contage tuberculeux.
- La notion du traitement antituberculeux dans les antécédents du patient.
- L'association éventuelle d'autres maladies favorisantes (diabète, insuffisance rénale...).
- Prise concomitante d'un traitement médicamenteux.

b) l'examen clinique systématique :

Il doit rechercher une autre localisation de la tuberculose ou d'autres affections associées.

L'identification des malades tuberculeux parmi ces suspects se fait par l'examen bactériologique des expectorations : chez tout consultant on doit prélever 3 échantillons d'expectoration pour réaliser des examens microscopiques directs dans le laboratoire.

**3-3-2-Chez les sujets contacts :**

Dans l'entourage d'un malade contagieux, c'est-à-dire la source de contamination, on parle communément de dépistage autour d'un cas index.

Toutes les personnes vivant en contact d'un malade contagieux devront être examinées systématiquement le plus tôt possible après la confirmation du cas index. Il est aussi impératif de rechercher la source de contamination dans l'entourage de toute primo-infection diagnostiquée chez l'enfant.

Chez les sujets contacts on cherche à identifier par le dépistage :

- D'autres cas de tuberculose pulmonaire.
- Des cas de primo-infection chez les enfants.
- Des cas de tuberculose extra-pulmonaire.

**3-3-3-les cas particuliers :**

Le radio-dépistage systématique est conseillé chez les individus vivant dans des conditions de promiscuité favorisant la transmission tels que :

- Les prisonniers.
- Les pensionnaires d'orphelinat ou d'internat.

- Les toxicomanes.

### **3-3-4-Lieu de sélection des suspects :**

Le dépistage peut être organisé :

- A domicile pour les sujets contacts.
- Au niveau des formations sanitaires de base (centre de santé, dispensaire).
- Au niveau du CDST.
- Au niveau des formations hospitalières.
- Au niveau des autres secteurs de santé (hygiène scolaire et universitaire, médecine du travail, cabinets privés...).

## **4-Prévention :**

### **4-1-Vaccination (35, 49) :**

La vaccination par le BCG est une composante du programme National d'Immunsation (PNI). Elle est effectuée à la naissance. Elle doit être poursuivie partout dans les pays par le PNI et particulièrement, durant les journées nationales de vaccination (JNV). Le vaccin utilisé est celui de l'institut Pasteur ; c'est un vaccin lyophilisé, atténué. Il est injecté par voie intradermique au niveau du tiers supérieur de l'avant bras gauche, à la dose de 0.1 ml chez les enfants âgés de plus d'un an et à moitié dose (0.05) chez les enfants âgés de moins d'une année. La vaccination par BCG assure une bonne protection des jeunes enfants contre les formes graves telles que les miliaires et les méningites tuberculeuses.

### **4-2-Chimio prophylaxie antituberculeuse (46) :**

Outre les mesures initiales d'isolement, le moyen efficace essentiel pour diminuer la dissémination de la tuberculose est la chimiothérapie de tous les patients contagieux. La chimio prophylaxie des sujets contacts a un rôle important et elle fait appel à

l'isoniazide à la dose de 5 mg/kg (adulte) ou 10 à 20 mg/kg (enfant) prise quotidiennement (dose maximale 300 mg/j) pendant 1 an.

- La priorité essentielle est donnée aux contacts familiaux de patients ayant une tuberculose active. Le risque de développer une tuberculose est en effet de 0,5% par an. Chez l'enfant contact, une prophylaxie est réalisée immédiatement et pendant 3 mois, puis poursuivie pendant les 9 mois suivants uniquement si une IDR à la tuberculine est positive à la fin du troisième mois.
- Un autre groupe prioritaire est constitué par les sujets de moins de 35 ans qui ont une réaction tuberculique positive. Le risque de développer une tuberculose en cas d'infection dans l'année qui précède est en effet de 3% dans l'année qui suit.
- Un troisième groupe est constitué de sujets âgés avec une tuberculose ancienne, non active, et qui n'ont jamais reçu de traitement adéquat. Si l'espérance de vie de ces sujets dépasse 10 ans, l'isoniazide leur est également administré pendant 1 an.
- Un quatrième groupe comprend les patients immunodéprimés (SIDA, maladie de Hodgkin, silicose, insuffisance rénale, corticothérapie, immunodépresseurs). Tous ces sujets reçoivent l'isoniazide pendant 1 an en cas de test tuberculique positif.
- Enfin, un cinquième groupe est constitué de personnes ayant été vaccinées par le BCG et présentant des réactions tuberculiques importantes qui persistent plusieurs années après la vaccination, alors que la réaction cutanée est normalement moins importante qu'avec une infection naturelle. Ces patients doivent être considérés comme infectés et doivent recevoir la prophylaxie par l'isoniazide.

## **5-Aspects thérapeutiques (50, 51, 52) :**

Avant l'apparition de la chimiothérapie, le traitement était basé essentiellement sur :

- les cures hygiéno-diététiques en somaterium.
- Les manœuvres mécaniques (pneumothorax artificiel).
- Les exérèses chirurgicales.
- Les traitements symptomatiques.

Avec la découverte de streptomycine par Waksman naît une nouvelle science qui est la chimiothérapie tuberculeuse.

Actuellement nous disposons d'une dizaine de drogues douées d'une activité bactériostatique ou bactéricide sur le BK, les plus importantes dites majeures sont la rifampicine, l'isoniazide, le pyrazinamide et la streptomycine.

### **5-1-Objectifs généraux et règles du traitement :**

- **Objectifs épidémiologiques :**

Rompre le cycle de transmission du BK dont la source est la forme TPM<sub>+</sub>.

- **Objectifs curatifs :**

Guérir le malade quelque soit la localisation de tuberculose.

- ✓ **Règles générales :**

Le traitement antituberculeux, obéit à des règles bien déterminées, qui doivent être respectées et appliquées avec précautions :

Théoriquement, et avant chaque début du traitement, un antibiogramme est recommandé, pour éviter une résistance primaire ou secondaire. Mais en pratique, l'antibiogramme n'est demandé qu'en cas de résistance aux traitements ou rechute.

Pour un meilleur contrôle des effets secondaires, un bilan pré thérapeutique est recommandé, explorant les organes cibles ainsi que les organes où les anti bacillaires sont éliminés à savoir : le foie et le rein.

La monothérapie est à éviter, donc l'association d'au moins trois anti bacillaires pendant la phase d'attaque, doit être la règle, et les antituberculeux choisis sont en fonction de l'atteinte, de la localisation, de l'efficacité de l'anti bacillaire, et de la tolérance personnelle. Le but de cette association est de réduire, le plus tôt possible, les populations bacillaires au niveau des lésions.

La prise matinale unique à jeun, avec une posologie adéquate, est la règle, pour avoir une absorption rapide et complète, et donc un meilleur pic sérique.

Une surveillance (clinique et biologique), doit être régulière au cours de toute la durée du traitement, d'une part, pour détecter les effets secondaires, et d'autre part, pour apprécier l'efficacité du traitement.

La durée du traitement doit être suffisante pour assurer une guérison complète, et aussi continue et régulière pour éviter les récurrences.

La supervision directe de la prise des antibacillaires, pendant la phase initiale du traitement, est obligatoire.

✓ **Règles pharmacologiques :**

Ces règles sont indispensables pour le choix de l'antituberculeux :

- Coefficient de dépassement moyen = taux sérique/concentration moyenne d'inhibition (CMI).
- Coefficient de sécurité = taux sérique/taux toxique.
- Nombre de mutants résistants.
- Diffusion lésionnelle et site d'action intracellulaire ou extracellulaire.

- Le goût et l'acceptabilité.
- L'activité bactéricide précoce : c'est la capacité de détruire un grand nombre de BK à multiplication active.
- L'activité stérilisante : c'est la capacité de détruire les BK à multiplication ralentie ou dormant.
- Le coefficient d'émergence des mutants résistants.
- Le temps de latence.

**5-2-Médicaments (9, 53, 54, 55, 56, 57) :**

L'arsenal thérapeutique antituberculeux se divise en 2 catégories, d'une part les médicaments de première ligne qui sont hautement efficaces, d'autre part les médicaments d'appoint dont la principale fonction est d'éviter l'apparition d'une résistance aux drogues de première ligne.

**Médicaments de 1<sup>ère</sup> ligne**

- Rifampicine (RMP)
- Isoniazide (INH)
- Pyrazinamide (PZA)
- Streptomycine (SM)

**Médicaments de 2<sup>ème</sup> ligne**

- Ethambutol (ETB)
- Ethionamide (ETH)
- Kanamycine
- Capreomycine
- Viomycine
- Cyclosérine
- Thiacétazone
- Acide para-aminosalicylique (PAS)

### 5-2-1-Rifampicine :

#### □ Nom commercial et posologie:

Au Maroc la rifampicine est commercialisée sous le nom de :

- Rifadine.
- Rimactan.

Disponible sous forme de :

- Comprimés dosés à 150 mg et à 300 mg
- Sirop dosé à 100 mg/5ml
- Ampoule injectable à 600 mg

Cette molécule est utilisée à raison de 10mg/kg/j, en une seule prise, sans dépasser 600mg/j.

#### □ Propriétés:

- Bactéricide sur *M tuberculosis*. Il agit aussi bien sur le bacille en phase de multiplication qu'en phase de repos (quiescent).
- Il y a des phénomènes de résistance (très peu avec la rifampicine).

#### □ Effets indésirables:

- Hépatotoxicité : la Rifampicine seule est habituellement bien tolérée sur le plan hépatique, le risque de cytolyse hépatique est plus important, lors de la prise simultanée d'Isoniazide et/ou de pyrazinamide.
- Syndrome respiratoire avec sifflement.
- Augmentation de la transaminase, anémie hémolytique, leucopénie, purpura thrombopénique.

- Etat de choc.
  - Insuffisance rénale avec anurie.
  - La rifampicine colore les sécrétions en rouge : les crachats, les larmes et les urines. Elle colore également les lentilles de contact.
  - Syndrome pseudo-grippal.
  - Pancréatite aigue.
  - Réactions cutanées modérées : rougeurs, démangeaisons.
  - Réactions gastro-intestinales : anorexie, ballonnement, diarrhées, nausées, vomissements.
- **Contres indications:**
- Porphyrie.
  - Insuffisance hépatique majeure.
  - Hypersensibilité antérieure à la rifampicine.
  - Obstacle des voies biliaires.
- **Précautions des médicaments:**
- Surveiller la fonction hépatique tous les 8 jours et ensuite tous les mois.
  - Faire des NFS régulières ainsi que le dosage des plaquettes.
  - Dosage de créatinine.
  - S'il y a un purpura : baisse de la posologie.
  - S'il y a anémie : baisse de la posologie.
  - Respecter le traitement sur la durée.

□ **Grossesse:**

- Donner ce médicament en cas de nécessité absolue.
- Donner de la vitamine K au bébé ainsi qu'à la mère après la naissance.
- Eviter l'allaitement car la rifampicine passe dans le lait.

□ **Interactions médicamenteuses:**

- Diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux.
- Avec les anticoagulants oraux : surveiller de près pour adapter la posologie des anticoagulants oraux.
- Avec la cyclosporine (immunosuppresseurs).
- Avec les corticoïdes : baisse de l'efficacité du corticoïde.
- Avec les digitaliques (digitoxine) : diminution de l'efficacité (anti-arythmique).
- Avec les anti-mycosiques : il faudra les espacer de deux heures.
- Avec la théophylline : baisse de l'efficacité.

**5-2-2-Isoniazide :**

□ **Nom commercial et posologie:**

Commercialisé au Maroc, sous le terme de :

- Rimifon.

Disponible sous forme de :

- Comprimés dosés à 150mg.
- Ampoule injectable à 500mg.

Cette molécule est utilisée à raison de 5mg/kg, en une seule prise, sans dépasser 300mg/j.

□ **Propriétés :**

- Antibiotique bactéricide agissant sur les bacilles intracellulaires et extracellulaires.

□ **Effets indésirables:**

- Hépatite toxique avec ou sans ictère.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Neuropathie périphérique.
- Lupus.
- Gynécomastie.
- Acné et troubles allergiques.
- Troubles hématologiques.
- Crises épileptiques.
- Troubles psychiques.

□ **Contres indications:**

- Insuffisance hépatique sévère.
- Psychose maniaco-dépressive.
- Hypersensibilité antérieure à l'isoniazide.

□ **Précautions d'emploi:**

- Surveiller très régulièrement la fonction hépatique.

- Dosage des transaminases toutes les semaines ensuite tous les mois. Si les transaminases sont 10 fois supérieures à la normale, il faut arrêter le traitement.
- Surveillance des neuropathies périphériques : examen neurologique clinique.
- Diminuer la posologie en cas d'insuffisance rénale.
- Grossesse: à éviter dans les premiers mois sauf en cas de tuberculose très active.

□ **Interactions médicamenteuses:**

- Avec les corticoïdes : l'activité de l'isoniazide sera diminuée.
- Avec les antimycosiques : espacer la prise de 12 heures.
- Anesthésies généraux halogènes.
- Carbamazépine et phénytoïne.
- Acide acétylsalicylique.
- Disulfirane.
- Gel d'alumine.
- Théophylline.
- Vitamine B6 à doses supérieures à 50mg/j.

**5-2-3-Association Rifampicine Isoniazide :**

La Rifampicine peut être associée à l'Isoniazide sous le terme de Rifinah. Cette association est disponible sous forme de :

- Comprimés dosés à 300mg, avec 300mg de Rifampicine et 150mg d'Isoniazide.

- Comprimés dosés à 150mg, avec 150mg de Rifampicine et 100mg d'Isoniazide.
- Le Rifinah est administré à raison de : 5mg/kg/j, sans dépasser 600mg pour Rifampicine et 300mg pour Isoniazide.

#### **5-2-4-Pyrazinamide :**

##### **Nom commercial et posologie:**

Commercialisé au Maroc, sous le nom de :

- Pirilène.

##### **Propriétés:**

- Active sur le *M africanum* et sur le *M tuberculosis*.
- Non active sur les autres mycobactéries.

##### **Effets indésirables:**

- Forte toxicité hépatique.
- Hyperuricémie : avec douleur articulaire, et parfois crises de goutte.
- Rash cutané au début du traitement.
- Troubles digestifs.
- Anémie sidéroblastique.
- Anorexie.
- Phénomène de photo sensibilisation (attention au soleil).

##### **Contres indications:**

- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale.

- Grossesse: contre indication formelle.
- Goutte.

□ **Précautions d'emploi:**

- Bilan hépatique très strict.
- Bilan rénal.
- Dosage de l'acide urique (uricémie).
- Bilans à faire tous les 8 jours pendant le premier mois puis tous les 15 jours.
- Si les transaminases sont multipliées par 3, il faut arrêter le traitement.

□ **Les interactions médicamenteuses:**

- Le pyrazinamide rend impossible la détermination de l'acétonurie par les bandelettes réactives urinaires.

**5-2-5-Streptomycine :**

□ **Nom commercial et posologie :**

Connu au Maroc sous le Nom de :

- Streptomycine diamant.

Disponible sous forme de :

- Ampoule dosée à 1g, pour injection intramusculaire.

Cette molécule est utilisée à raison de 15 à 20mg/kg/j, sans dépasser la dose de 1000mg/j.

□ **Propriétés:**

- C'est un bactéricide puissant, mais actif uniquement sur les mycobactéries extracellulaires en aérobie.

□ **Effets indésirables:**

- Atteinte chocléo-vestibulaire avec vertige, bourdonnement d'oreille et ataxie.
- Atteinte rénale.
- Perturbations hématologiques.
- Troubles neurologiques.
- Allergie avec rash cutané.

□ **Contreindications :**

- Grossesse.
- Insuffisance rénale.
- Myasthénie.
- Atteinte auditive préexistante.
- Allergie antérieure aux aminosides.
- Traitements par céphaloridine.

□ **Précautions d'emploi:**

La surveillance se fait à l'aide de :

- Audiogramme et épreuve labyrinthique.
- Bilan rénal.
- Numération formule sanguine.

□ **Les interactions médicamenteuses:**

En général, avec les autres aminosides.

**5-2-6-Ethambutol :**

□ **Nom commercial et posologie:**

Commercialisé au Maroc sous le nom de :

- Dexambutol.
- Myambutol.

Disponible sous forme de :

- Comprimés dosés à 100-200-400 et 500mg.
- Ampoules injectables dosées à 400 et 500mg.

Administré à raison de 20 à 25mg/kg/j, sans dépasser 1500mg/j.

□ **Propriétés:**

- Il exerce une action bactériostatique sur les bacilles tuberculeux humains et bovins, ainsi que sur de nombreuses mycobactéries atypiques, extracellulaires et intracellulaires.

□ **Effets indésirables:**

- Névrite optique rétro-bulbaire (dose dépendante), avec :
  - Diminution de l'acuité visuelle.
  - Scotome central.
  - Dyschromatopsie.
- Troubles digestifs : très rare.
- Arthralgies.

- Anémie hémolytique.
- **Contres indications.**
  - Hypersensibilité à l'Ethambutol.
  - Névrite optique.
  - Insuffisance rénale sévère.
  - Enfant moins de 5 ans.
- **Précautions d'empli.**
  - On précédera la prescription d'éthambutol par un examen ophtalmologique.
- Etude de l'acuité visuelle, de la vision des couleurs, d'un fond d'œil, du champ visuel.
- Cet examen se fait deux fois dans le premier mois puis tous les deux mois.
  - Surveillance par numération formule sanguine et par dosage de créatinémie.
  - Il n'est pas contre indiqué pendant la grossesse.
- **Les interactions médicamenteuses:**
  - Les sels d'aluminium diminuent l'absorption de l'Ethambutol.
  - Chloramphénicol.
  - Perhexiline.
  - Disulfiran.

### 5-2-7-Ethionamide :

#### □ **Nom commercial et posologie:**

Commercialisé au Maroc sous le nom de :

- Trecator.

Disponible sous forme de :

- Comprimés dosés à 250mg.
- Ampoules injectables dosés à 500mg.

Cette molécule est administrée à raison de 15mg/kg/j, sans dépasser la dose de 1000mg/j.

#### □ **Propriétés:**

- Il a une activité bactériostatique.
- Il n'est utilisé que dans le traitement de la tuberculose multi résistante.

#### □ **Effets indésirables:**

- Ictère.
- Troubles neuropsychiques.
- Pellagre.
- Troubles digestifs : nausées, anorexie, hypersialorrhée, douleur abdominale.
- Urticaire, rash, acné...

#### □ **Contreindications :**

- Grossesse.
- Insuffisance hépatique.

□ **Précautions d'emploi:**

- Dosage des transaminases.
- Dosage de la bilirubine.
- Faire une numération formule sanguine.
- Dosage de la créatinémie.

**5-2-8-Kanamycine :**

La Kanamycine (KM) est commercialisée sous le nom de : Kamycine ; et disponible sous forme d'ampoules injectables dosés à 500mg et 1000mg, pour injection intramusculaire. Administrée à raison de 10 à 15mg/kg/j, sans dépasser la dose de 1000mg/j.

Elle est utilisée dans le traitement de la tuberculose en cas de résistance aux antituberculeux usuels. Elle diffuse dans les espaces extracellulaires à des concentrations efficaces dans le sérum, les urines, les liquides pleuraux, péritonéaux et synoviaux (Davidson, 1987). La KM inhibe la synthèse protéique bactérienne et est bactéricide (CMI de 0,5 à 2 ng/ml). Elle est éliminée par le rein. Les effets secondaires sont cochléo-vestibulaires et rénaux.

**5-2-9-Autres antituberculeux :**

▪ **Acide para-aminosalicylique :**

Les propriétés bactériostatiques antituberculeuses de l'acide para-aminosalicylique (PAS) furent mises en évidence en 1946. Son activité est très spécifique contre *M tuberculosis* et sa CMI est de 0,1 à 1 kg/ml. L'élimination est rénale à 80%. Les effets secondaires sont présents dans 10% des cas et responsables d'une observance de mauvaise qualité : digestifs (anorexie, nausées, épigastalgies,

douleurs abdominales, diarrhées), allergies (fièvre, malaise, éruption), hématologiques, et surcharge sodée.

▪ **Thiacétazone :**

La Thiacétazone a un effet bactériostatique lorsqu'elle est administrée par voie orale à la dose de 150 mg/jour chez l'adulte ; sa CMI varie de 0,40 à 0,60 pm/ml. Elle est bien absorbée par voie digestive et largement excrétée dans les urines. Les effets secondaires les plus fréquents sont digestifs (anorexie, nausées, vomissements), médullaires (anémie, leucopénie, agranulocytose), hépatiques (hépatites), allergiques (notamment chez les sujets VIH positif).

▪ **Cyclosérine :**

La cyclosérine (CS) qui fut isolé en 1955 inhibe in vitro la croissance de *M tuberculosis* à la concentration de 10 à 15 ug/ml, s'opposant à la synthèse de la paroi bactérienne en interagissant avec la D-alanine. Rapidement absorbée, le pic plasmatique observé 3-4 heures après la prise orale est de 20 à 35 ug/ml pour une dose de 20 mg/kg ; la concentration résiduelle après 12 heures est négligeable, l'élimination étant essentiellement urinaire. Les effets secondaires de la CS concernent essentiellement le système nerveux central, sont plus fréquents aux concentrations supérieures à 30 Fg/ml et apparaissant en règle pendant les 15 premiers jours de traitement: somnolence, céphalées, tremblements, dysarthrie, vertiges, confusion, troubles sévères du comportement, troubles visuels, épilepsie justifiant une prévention.

▪ **Clofazimine :**

La clofazimine ou Lamprène (CFZ) agit en se liant à l'ADN. Elle est absorbée par voie orale et s'accumule dans les tissus. Les effets secondaires possibles sont gastro-intestinaux (entérite éosinophilique), une pigmentation rouge de la cornée, de la rétine et de la peau, une ichtyose.

▪ **Fluoroquinolones :**

Les fluoroquinolones n'appartiennent pas aux antituberculeux de première intention, mais sont de plus en plus employés dans de cas de tuberculose résistante ou dans certaines mycobactérioses atypiques.

La sparfloxacinine a une activité in vitro qui semble supérieure, mais en raison de sa toxicité potentielle, ses indications thérapeutiques restent limitées.

▪ **Macrolides :**

La clarithromycine ainsi que l'azithromycine ne présente pas d'activités sur le *M tuberculosis*, mais sont actives sur les mycobactérioses atypiques, notamment *M avium* et *M intracellulaire* ou *M kansasii*. Elles font partie des protocoles thérapeutiques pour le traitement des infections à *M avium complex*, notamment chez les sujets co-infectés par le VIH.

Comparativement aux autres macrolides, la bonne activité de ces produits serait due à une meilleure diffusion intracellulaire et à une meilleure affinité vis-à-vis des ribosomes de ces bactéries.

▪ **Rifabutine :**

La résistance est souvent croisée avec la Rifampicine.

**5-3-Propriétés thérapeutiques :**

Pour définir et classer les cas de la tuberculose, deux notions sont importantes à prendre en considération :

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

### **5-3-1-Classification en fonction du siège de la maladie :**

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

- La tuberculose pulmonaire.
- La tuberculose extra pulmonaire

#### **5-3-1-1-Tuberculose pulmonaire (TP) :**

La tuberculose pulmonaire est divisée en trois groupes :

#### **➤ Tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM<sub>+</sub>) :**

Malade présentant des symptômes de la tuberculose pulmonaire avec :

- Soit deux examens microscopiques positifs sur deux échantillons d'expectoration différents.
- Soit, au moins, un examen microscopique positif avec des signes radiologiques compatibles.
- Soit, au moins, un examen microscopique positif ou négatif et une culture positive.

#### **➤ Tuberculose pulmonaire à microscopie négative et culture positive : (TPM<sub>0</sub>C<sub>+</sub>) :**

Patient qui présente des signes cliniques et radiologiques de la tuberculose, pulmonaire, mais avec deux examens microscopiques négatifs au moins et une culture positive.

#### **➤ Tuberculose pulmonaire à microscopie négative (TPM<sub>0</sub>) :**

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

#### 5-3-1-2-La tuberculose extra pulmonaire (TEP) :

Patients qui présente des signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une atteinte tuberculeuse d'un organe autre que le poumon avec ou sans confirmation bactériologique ou histologique.

Ce groupe comprend aussi la primo-infection tuberculeuse : PIT.

#### **5-3-2-Classification en fonction d'un traitement antérieur :**

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

- Les nouveaux cas.
- Les cas antérieurement traités.

##### 5-3-2-1-Les nouveaux cas :

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

##### 5-3-2-2-Les cas antérieurement traités :

Ce groupe comporte les cas suivants :

- Rechute : il s'agit d'un cas antérieurement traité et déclaré guéri, après une durée suffisante de traitement, mais qui présente, à nouveau, une tuberculose active.
- Echec : on distingue deux types d'échec :
  - Echec de la chimiothérapie : c'est le cas de tuberculose dont l'examen bactériologique des expectorations reste positif au long du traitement jusqu'au cinquième-sixième mois, ou redevient positif aux mêmes échéances après une négativation transitoire de l'examen bactériologique.

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

Quand il s'agit de tuberculose pulmonaire, les cas d'échec et de rechutes doivent être confirmés bactériologiquement par deux examens microscopiques effectués sur deux échantillons d'expectoration différente.

- Les cas chroniques : c'est un cas d'échec ou de rechute dont l'examen microscopique des expectorations reste positif après un régime de retraitement complet et entièrement supervisé.
- Les cas multi résistants : il s'agit de cas de tuberculose dont les tests de pharmacosensibilité révèlent une résistance à deux antibacillaires majeurs ou plus.

#### **5-4-Régimes de chimiothérapie :**

##### **5-4-1-Modes de traitement :**

Le traitement ambulatoire : en principe, le traitement de la tuberculose est ambulatoire, et se déroule en majeure partie et pour la plupart des malades, dans une formation sanitaire extra-hospitalière : CDST, centre de santé, dispensaire ou à domicile.

Cette modalité est indiquée :

- Dans les formes de tuberculose non compliquées.
- Dans les TEP avec conservation de l'état général.

L'hospitalisation : n'est indiquée qu'en cas de :

- Formes graves ou compliquées.
- Formes associées à une maladie chronique.

- Echech ou rechute ou cas chronique.
- Toxicité médicamenteuse.
- Investigations complémentaires à visée diagnostique.
- Chaque fois que des problèmes d'accessibilité entravent la supervision du traitement, surtout durant la phase d'attaque.

#### **5-4-2-Schémas thérapeutiques au Maroc :**

Les formes de tuberculose sont classées en quatre catégories :

##### 5-4-2-1-Catégorie 1 : Nouveaux cas de TPM<sub>+</sub> et formes graves :

Cette catégorie constitue la priorité majeure du programme de la LAT, elle regroupe :

- La tuberculose pulmonaire à microscopie positive.
- Les formes aiguës et graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital et/ou fonctionnel des malades, il s'agit de :
  - Tuberculose neuro-méningée.
  - Tuberculose miliaire.
  - Tuberculose multifocale.
  - Pneumonie caséuse.
  - Mal de pott avec atteinte neurologique.
  - Tuberculose pulmonaire à microscopie négative ou positive de type broncho-pneumonique.
  - Tuberculose intestinale.
  - Tuberculose rénale.

- Lésions tuberculeuses extensives survenant sur un terrain de déficience immunitaire ou de pathologie associé.

Le régime thérapeutique pour cette catégorie, est le suivant :

- **Phase initiale** : Association de 4 antibacillaires (SRHZ) : six jours sur sept, pendant huit semaines.
- **Phase de continuation** : Association de 2 antibacillaires (RH) : six jours sur sept, pendant :
  - \* 4 mois pour les TPM<sub>+</sub>.
  - \* 7 mois au maximum pour les formes graves.

**N.B** : à partir du 1<sup>er</sup> juin 2009, le régime thérapeutique concernant cette catégorie a été modifié par le Ministère de la Santé en remplaçant la streptomycine par l'éthambutol (58).

Au total :

- TPM<sub>+</sub> : **2RHZE/4RH.**
- Formes graves : **2RHZE/7RH.**

5-4-2-2-Catégorie 2 : Rechute et échec au traitement :

Les malades classés dans cette catégorie, ont un risque élevé de développer une tuberculose multirésistante ; ils doivent donc, recevoir un régime de retraitement, qui doit être totalement supervisé durant les deux phases :

- **Phase initiale** :

Cette phase est de 3 mois, et se déroule comme suit :

- Association SRHZE, six jours sur sept, pendant les deux premiers mois.
- Puis, association RHZE, six jours sur sept, pendant le 3<sup>ème</sup> mois.

## **2SRHZE / 1RHZE**

Au terme de cette phase, un contrôle bactériologique des expectorations doit être réalisé ; selon les résultats, il y a deux possibilités :

- Le contrôle est négatif, donc la phase de continuation doit être entamée.
- Le contrôle demeure positif, donc l'association RHZE doit être maintenue pendant un mois supplémentaire.

Si à la fin du 4<sup>ème</sup> mois, le contrôle bactériologique est toujours positif, le malade doit être hospitalisé dans l'un des deux centres hospitaliers nationaux (hôpital Moulay Youssef à rabat ou l'hôpital du 20 août à Casablanca).

### **▪ Phase de continuation :**

Cette phase dure cinq mois, et elle n'est entamée qu'après la négativation de l'exploration au terme de la phase initiale.

Le malade reçoit l'association RHE : six jours sur sept pendant cinq mois.

## **5 RHE**

Au total, pour cette catégorie, le régime est le suivant : **(2 SRHZE / 1 RHZE / 5RHE)**

5-4-2-3-Catégorie 3 : TPM<sub>0</sub>C<sub>+</sub> et TEP :

Cette catégorie, regroupe les formes de tuberculose pulmonaire à microscopie négative TPM<sub>0</sub>, avec lésions parenchymateuses peu étendues, et de la tuberculose extra pulmonaire qui n'est pas classée grave.

Pour cette catégorie le régime thérapeutique est le suivant :

- **Phase initiale** : Association RHZ, six jours sur sept pendant deux mois.
- **Phase de continuation** : association RH, six jours sur sept, pendant quatre mois.

Au total : **2RHZ/4RH**

5-4-2-4-Catégorie 4 : cas chronique et cas multi résistants :

Les malades classés dans cette catégorie doivent être adressés à l'un des 2 centres hospitaliers nationaux, en vue de l'identification de la souche bacillaire résistante et d'une prise en charge plus adéquate. Cette dernière est délicate puisque les patients ont une tuberculose poly résistante dont le traitement est souvent difficile. Les médicaments utilisés sont de secondes intentions, très coûteuses et généralement plus toxiques et moins efficaces que ceux de première intention.

#### **5-4-3-Régimes des cas particuliers :**

5-4-3-1-Toxicité majeure à l'un des antibacillaires :

En cas de toxicité médicamenteuse majeure, la conduite à tenir est comme suit :

- Identification du médicament en cause.
- Arrêt de ce ou ces médicaments.
- Prescription d'un autre régime comprenant une association dont l'efficacité est déjà prouvée.

5-4-3-2-Selon le terrain :

#### **❖ Chez l'enfant de moins de cinq ans :**

Il est recommandé d'éviter la streptomycine en raison de sa toxicité pour la 8<sup>ème</sup> paire crânienne.

Le régime recommandé est le suivant :

**2RHZ/4RH**

❖ **Chez la femme enceinte :**

Le traitement prouvé ne doit jamais être interrompu ou reporté à une date ultérieure. Toutefois, la streptomycine est à éviter en raison de son passage à travers le placenta et de son effet toxique pour la huitième paire crânienne chez le fœtus. Elle doit être remplacée par l'éthambutol en cas de forme grave ou de TPM<sub>+</sub>.

Le régime thérapeutique est le suivant :

- Première trimestre : **2RHE/7RH.**
- Deuxième trimestre :
  - Soit **2RHZ/4RH.**
  - Soit **2RHZE/4RH ou 7RH.**

❖ **La tuberculose du nouveau-né :**

C'est une éventualité exceptionnelle. Typiquement, il s'agit d'un nouveau-né ayant un contact étroit avec un sujet tuberculeux contagieux (sa mère en générale).

Le nouveau-né ayant des signes cliniques et radiologiques compatibles avec le diagnostic de la tuberculose et celui ne présentant aucun symptôme, mais dont la mère est atteinte de tuberculose aigüe, doivent recevoir une chimiothérapie curative de six mois : **2RHZ/4RH.**

❖ **Les pathologies associées :**

- Insuffisance hépatique : étant donnée le risque potentiel d'hépatotoxicité, il est important de surveiller étroitement la fonction hépatique des malades, qui ont ou qui sont susceptibles d'avoir une insuffisance hépatique. En cas

d'atteinte hépatique chronique, le pyrazinamide ne devrait pas être prescrit, et il est recommandé de diminuer la posologie de la rifampicine à 8mg/kg, et de l'isoniazide à 4mg/kg.

- Insuffisance rénale : le malade peut être traité par RHZ aux posologies habituelles, avec une surveillance de la fonction rénale.
- Diabète sucré : ces malades peuvent être traité par RHZ aux posologies habituelles, mais avec une surveillance de la fonction rénale. Le diabète sucré doit être aussi surveillé et bien équilibré.
- Infection à VIH : en cas d'association tuberculose-infection VIH, il faut éviter l'injection de la streptomycine ; celle-ci peut être remplacée par l'ethambutol.

#### **2RHZE/4RH**

La durée du traitement est de six mois, mais certains cas nécessitent une prolongation de 2 à 3mois.

- Immunodépression : en cas d'immunodépression secondaire à une corticothérapie de long court, une chimiothérapie ou à une radiothérapie, il est inutile de modifier ou de prolonger le traitement.

#### **5-4-4-Interruption du traitement :**

La conduite à tenir dépend de la phase où survient cette interruption et du délai de récupération du malade.

#### **5-4-5-Surveillance du traitement :**

\* Surveillance au court du traitement :

##### **➤ Catégories 1 et 2 :**

Une surveillance bactériologique et clinique, est nécessaire pour mesurer l'efficacité du traitement d'une part (par la négativation de l'examen direct des

expectorations), et d'autre part pour détecter les effets secondaires liés aux antibacillaires.

Théoriquement, le rythme du contrôle bactériologique est le suivant :

- Pour le régime de six mois, les contrôles doivent être faits :
  - A la fin du deuxième mois ;
  - A la fin du quatrième mois ;
  - A la fin du traitement.
- Pour le régime de retraitement de huit mois, les contrôles doivent être faits :
  - A la fin du troisième mois ;
  - A la fin du cinquième mois ;
  - A la fin du traitement.

Une radiologie, est souhaitable, au début et à la fin du traitement, pour bien suivre l'évolution des lésions radiologiques.

➤ **Catégories 3 :**

L'évolution des signes cliniques et/ou radiologiques, permet de juger l'efficacité du traitement.

Un contrôle bactériologique de l'expectoration, à la fin du deuxième mois, est obligatoire.

\*Surveillance après l'arrêt du traitement :

Si le malade est déclaré guéri. Il est inutile de répéter systématiquement et/ou périodiquement les examens radiologiques et bactériologiques.

Par contre ; il faut recommander au patient de consulter en cas de réapparition de symptômes ou de complication respiratoires.

**5-4-6-Arrêt du traitement antibacillaire :**

- **Catégorie 1 et 2 :** le malade n'est considéré guéri, que si les examens bactériologiques de contrôle sont négatifs, et que le traitement antibacillaire est régulier et complet.
- **Catégorie 3 :** le malade est considéré guéri, si après un traitement régulier, on ne constate plus de signes cliniques ou radiologiques de tuberculose évolutive.

*NOTRE TRAVAIL*

## **1-Matériel et méthodes :**

### **1-1-Lieu et durée d'étude :**

Pour la réalisation de ce travail, nous avons effectué une étude rétrospective étalée sur sept ans entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2008, basée sur l'étude des dossiers des malades tuberculeux pris en charge au CDST de Tétouan.

### **1-2-Recueil des données:**

Nous nous sommes basés sur les dossiers médicaux qui comportent les informations suivantes :

#### **✓ Volet clinique :**

- Identité du patient: nom, prénom, âge, sexe, professions, adresse
- Antécédents personnels, notion de contagé
- Motif de consultation
- Résultat de l'examen clinique.

#### **✓ Volet paraclinique :**

- Résultats des examens radiologiques et bactériologiques.

#### **✓ Volet traitement et suivi des malades :**

- Régime thérapeutique administré
- Date de début et d'arrêt du traitement
- Evolution sous traitement
- Devenir du patient (succès, échec, décès...)

### **1-3-Limites de l'étude :**

Au cours de notre exploration des dossiers, nous étions confrontés à certaines difficultés :

- Absence de notion de vaccination par BCG
- Absence de notion de tabagisme (habitudes toxiques)
- Absence de résultats de l'IDR à la tuberculine
- Absence de radiologie pulmonaire

## **2-Monographie de la wilaya de Tétouan (15):**

### **2-1-Situation géographique :**

Etendue sur une superficie de 3242 km<sup>2</sup>, la wilaya de Tétouan est limitée :

- Au Nord, par la mer méditerranée.
- A l'Est par la province de Chefchaouen
- A l'Ouest par la wilaya de Tanger
- Au Sud par la province de Larache



Figure 11 : Carte géographique de Tétouan

## 2-2-Situation démographique :

### 2-2-1-généralités :

Selon les dernières estimations démographique ; la population totale de la wilaya

De Tétouan, est estimée à 653000 habitants répartis comme suit :

- Population urbaine : 495000
- Population rurale : 158000
- La densité : 201 habitant/km<sup>2</sup>

**2-2-2-Taille et tendance de la population par milieu :**

**Tableau n°1: Evolution de la taille de la population :**

<b>Année</b>	<b>Population Urbaine</b>	<b>Population Rurale</b>	<b>Total</b>
2002	462 024	146 150	<b>608 174</b>
2003	462 587	147 586	<b>610 173</b>
2004	463 968	149 538	<b>613 506</b>
2005	464 780	150 443	<b>615 223</b>
2006	478 000	153 000	<b>631 000</b>
2007	487 000	156 000	<b>643 000</b>
2008	495 000	158 000	<b>653 000</b>

La population de la wilaya de Tétouan est plus urbaine que rurale. La population urbaine est estimée à 75.80% de la population totale.

Ceci est du, surtout au flux d'immigration interne des villages vers la ville, et d'autres villes vers Tétouan où les conditions de vie, et de travail sont relativement bonnes.

**2-3-Infrastructure sanitaire :**

**2-3-1-secteur public :**

a) Réseau hospitalier :

<b>Province</b>	<b>Hôpitaux</b>	<b>Capacités</b>
Tétouan	3	810

b) Répartition des lits par discipline :

<b>Discipline</b>	<b>Hôpital Civil</b>	<b>Hôpital Benkarrich</b>	<b>Hôpital Psychiatrique</b>
Cardiologie	12	0	0
Chirurgie	42	0	0
Chirurgie infantile	28	0	0
Dermatologie	15	0	0
Endocrinologie	16	0	0
Gastro-entérologie	16	0	0
Médecine générale	43	0	0
Médecine interne	12	0	0
Néphrologie	12	0	0
ORL	12	0	0
Ophtalmologie	32	0	0
Pédiatrie	50	0	0
Pneumo-phtisiologie	0	212	0
Psychiatrie	0	0	182
Réanimation chirurgicale	4	0	0
Réanimation médicale	4	0	0
Traumatologie-orthopédie	38	0	0
Urgences	6	0	0
Urologie	34	0	0
Gynécologie	40	0	0
<b>Total</b>	<b>416</b>	<b>212</b>	<b>182</b>

c) Etablissements de soins de santé de base :

<b>Catégorie</b>	<b>Urbain</b>	<b>Rural</b>	<b>Total</b>
-Centre de santé	16	1	17
-Centre de santé avec module d'accouchement	0	4	4
-Maison d'accouchement	1	0	1
-Centre de santé communale	0	14	14
-Dispensaire	0	1	1
<b>Total</b>	17	20	37

d) Structure d'appui :

<b>Catégorie</b>	<b>Nombre</b>
-Centre de planification familiale	1
-Centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires	1
-laboratoire d'épidémiologie et d'hygiène du milieu	1
-Laboratoire d'analyses médicales	1
-Laboratoire de dépistage du paludisme et bilharziose	1
-Centre d'orthopédie (handicapés moteurs)	1
-Centre de transfusion sanguine	1
-Centre de diagnostic	2

e) Moyens humains et matériels :

➤ **Personnel médical et paramédical :**

<b>Catégories</b>	<b>Effectifs</b>
Médecins spécialistes	67
Médecins généralistes	47
Infirmiers	478
Administratif et autres	123

➤ **Equipements :**

<b>Désignations</b>	<b>Nombre</b>
Bloc central (salle)	4
Bloc urgences (salle)	2
Bloc maternité (salle)	2
Bloc ophtalmologie (salle)	1
Radiologie (salle)	3
Hémodialyse (Générateurs)	24

**2-3-2-Secteur privé :**

Le secteur privé de la wilaya de Tétouan possède une capacité de 214 lits, répartis sur 5 cliniques dont une à but non lucratif, avec 72 médecins spécialistes, 41 médecins généralistes, 36 chirurgiens dentistes et 105 pharmaciens, et aussi :

- 103 cabinets privés
- 1 centre d'hémodialyse
- 5 laboratoires d'analyses médicales

- 1 cabinet de radiologie
- un Bureau Municipal d'Hygiène

**2-4- Centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires :**

- Ce centre dispose :
  - ✓ D'un laboratoire régional de bascilloscopie.
  - ✓ D'une salle de radiologie et une unité de radiographie mais non fonctionnelle.
- Le personnel de santé est représenté par :
  - ✓ 2 pneumo-phtisiologues.
  - ✓ 1 major du CDST.
  - ✓ 2 bascilloscopistes.
  - ✓ 2 infirmiers polyvalents.
  - ✓ Un responsable des archives.
- Le CDST admet tous les malades orientés par les différentes formations sanitaires publiques ou privés, Il assure :
  - ✓ La consultation des malades (suspectés, sous traitement ou après arrêt du traitement et pour examen de contrôle).
  - ✓ La confirmation du diagnostic.
  - ✓ L'orientation des malades tuberculeux en milieu hospitalier.
  - ✓ Le lancement de l'enquête familiale.
  - ✓ Le diagnostic et traitement des autres maladies respiratoires (asthme, Dilatation des bronches, Broncho-pneumopathie constructive).

### **3-Analyse des dossiers de la cohorte des malades :**

#### **3-1-Données généraux :**

Le nombre total des cas étudiés est de 5915 malades, ils sont répartis comme suit :

- Tuberculose pulmonaire (TP) : 3678
- Tuberculose extra pulmonaire (TEP) : 2123
- Primo-infection tuberculeuse (PIT) : 114

#### **3-1-1-Incidence épidémiologique de la tuberculose à Tétouan :**

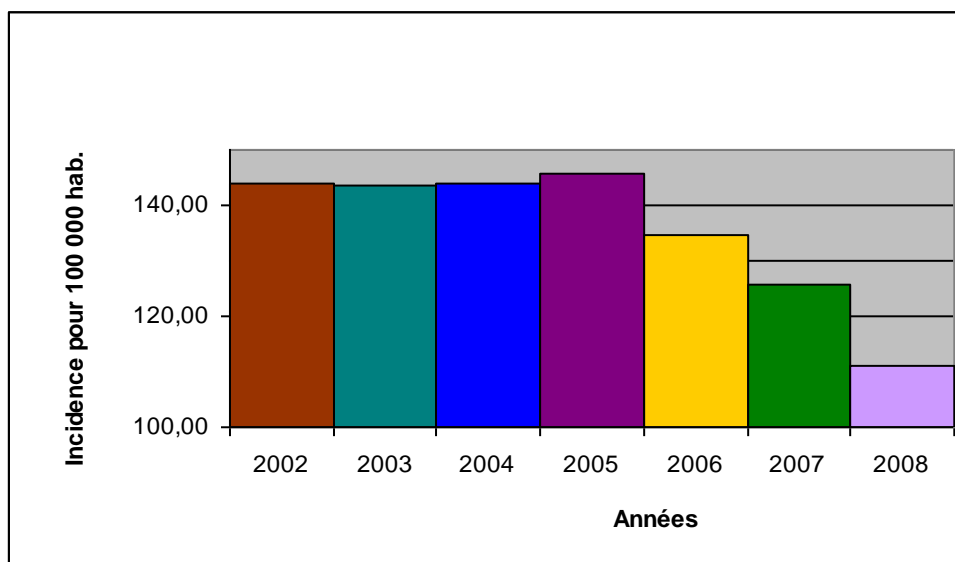
L'incidence est définie comme étant le nombre de nouveaux cas de tuberculose durant un an rapporté à la population générale soumise au risque, elle est exprimée pour 100000 habitants. Il permet d'apprécier la tuberculose maladie par rapport à la tuberculose infection.

Taux d'incidence = Nombre de nouveau cas x 100000 / Nombre totale de population soumise au risque.

Pour notre étude, le taux d'incidence moyen durant les sept ans est de 135.56 nouveaux cas pour 100.000 habitants par an. Il en résulte que cette incidence est plus importante que la moyenne nationale qui est de 80.8 nouveaux cas pour 100.000 habitants en 2008.

**Tableau n°2: Evolution de l'incidence de la Tuberculose Toute Forme (TTF) et TPM<sub>+</sub> dans la province de Tétouan 2002-2008 :**

Année	Population Théorique 10 <sup>3</sup>	Nombre de nouveau cas déclarés de TTF	Incidence pour 100 000 habitants	Nouveau cas TPM <sub>+</sub> déclarés	Incidence TPM <sub>+</sub>
2002	608 174	876	144,04	467	76,79
2003	610 173	877	143,73	477	78,17
2004	613 506	884	144,09	453	73,84
2005	615 223	896	145,64	470	76,40
2006	631 000	850	134,71	492	77,97
2007	643 000	808	125,66	447	69,52
2008	653 000	725	111,03	426	65,24



**Figure 12 : Evolution de l'incidence de la tuberculose TTF entre 2002 et 2008**

L'évolution de l'incidence a connu trois phases durant la période étudiée :

- Une première phase légèrement descendante : où l'incidence est passée de 144.04 pour 100.000 habitants en 2002, à 143.73 pour 100.000 habitants en 2003.
- Une deuxième phase légèrement ascendante : où l'incidence est passée de 143.73 pour 100.000 habitants en 2003, à 145.64 pour 100.000 habitants en 2005.
- Une troisième phase descendante : où l'incidence est passée de 145.64 pour 100.000 habitants en 2005, à 111.03 pour 100.000 habitants en 2008.

**Tableau n°3 : Comparaison des taux d'incidence de la tuberculose dans la wilaya de Tétouan et dans quelques villes du royaume (48) :**

Année- Région	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Tétouan	144.04	143.73	144.09	145.64	134.71	125.66	111.03
Rabat	150	120	116	120	119	111.3	–
Kenitra	122	111	101	1109	108	95	–
Fès	141	129	144	141	139	112.1	–
Meknès	121	110	97	89	88	59.5	–
Sefrou	74.9	54.86	52.8	64	61	54	–
National	98.1	90.6	87.4	86.7	85	82.1	80.8

On remarque que le taux d'incidence de la tuberculose dans la province de Tétouan est relativement élevé comparé au niveau national ainsi qu'à d'autres villes.

### 3-1-2-Dépistage :

Le dépistage est l'un des moyens les plus efficaces de la lutte antituberculeuse et dont le principal objectif est l'identification permanente des sources de contamination.

Ce dépistage est destiné à des sujets présentant des signes respiratoires ainsi qu'aux sujets contacts avec des patients TPM<sub>+</sub>.

#### 3-1-2-1-Moyen de dépistage :

- Dépistage clinique :

En se basant sur un interrogatoire minutieux et un examen clinique systématique.

- Dépistage bactériologique :

Se base sur la bacilloscopie et qui constitue le moyen le plus efficace.

- Dépistage radiologique :

C'est le radio-dépistage systématique qui est conseillé surtout chez les individus vivant

Dans des conditions de promiscuité favorisant la transmission.

#### 3-1-2-2-Résultats :

##### *a) Bacilloscopie :*

- ✓ Elle constitue un examen primordial dans la mise en évidence du BK et donc le diagnostic de certitude de la tuberculose.
- ✓ Elle a 3 intérêts :
  - Diagnostique : pour le diagnostic de la tuberculose.
  - Thérapeutique : pour la surveillance du traitement antituberculeux.

- Epidémiologique : pour limiter la propagation de l'infection par le dépistage des consultants suspects.
- ✓ Résultats de la bascilloscopie :

**Tableau n<sup>o</sup> 4 : Résultats de bascilloscopie au CDST de Tétouan :**

<b>Année</b>	<b>Lames examinées</b>	<b>Lames positives</b>	<b>Taux de positivité</b>
<b>2002</b>	13402	748	5%
<b>2003</b>	13339	735	5%
<b>2004</b>	13710	589	4%
<b>2005</b>	10743	581	5%
<b>2006</b>	9565	572	5%
<b>2007</b>	9418	623	6%
<b>2008</b>	5491	988	17%
<b>Total</b>	75668	4836	6%

Ce tableau montre que le nombre le plus élevé de lames examinées était enregistré en 2002 avec un chiffre égal à 13402, mais le plus fort taux de positivité a été enregistré en 2008 avec un taux de 17%.

**Tableau n° 5 : Répartition des lames examinées selon l'objectif au CDST de Tétouan :**

<b>Année</b>	<b>Objectif / Nombre</b>	<b>Dépistage</b>	<b>Contrôle</b>	<b>Total</b>
<b>2002</b>	<b>Lames examinées</b>	10924	2478	13402
	<b>Lames positives</b>	692	43	735
	<b>Taux</b>	6.34%	1.74%	5%
<b>2003</b>	<b>Lames examinées</b>	10845	2494	13339
	<b>Lames positives</b>	673	62	735
	<b>Taux</b>	6.2%	2.5%	5%
<b>2004</b>	<b>Lames examinées</b>	11563	2147	13710
	<b>Lames positives</b>	529	60	589
	<b>Taux</b>	4.6%	2.8%	4%
<b>2005</b>	<b>Lames examinées</b>	8294	2449	10743
	<b>Lames positives</b>	537	44	581
	<b>Taux</b>	6.5%	1.8%	5%
<b>2006</b>	<b>Lames examinées</b>	7432	2133	9565
	<b>Lames positives</b>	521	51	572
	<b>Taux</b>	7%	2.4%	5%
<b>2007</b>	<b>Lames examinées</b>	7058	2360	9418
	<b>Lames positives</b>	524	99	623
	<b>Taux</b>	7.42	4.2	6%
<b>2008</b>	<b>Lames examinées</b>	3424	2067	5491
	<b>Lames positives</b>	566	422	988
	<b>Taux</b>	16%	20%	17.99%

Ce tableau montre que :

- Le pourcentage des lames positives parmi les cas dépistés durant ces 7 dernières années est en moyenne de 7.72%.
- Pour ce qui est du contrôle, le pourcentage des lames positives est en moyenne de 5%.
- Quoique les statistiques comparées des années 2002 à 2008 fassent ressortir une légère diminution de nombre de nouveaux cas de tuberculose, il convient en réalité de retenir une nette diminution des lames examinées en 2008 par rapport aux années précédentes vue qu'en cette dernière année un seul numéro est accordé à chaque patient pour les 3 examens microscopiques alors qu'aux années 2002-2007 un numéro différent est donnée à toute lame examinée.

#### **3-1-3-Vaccination par BCG :**

- La vaccination par BCG des nouveaux-nés est généralisée dans tous les pays et elle est obligatoire.
- Elle fait partie du programme national d'immunisation.
- La vaccination par BCG doit être poursuivie avec la même intensité, pour le groupe d'âge entre 1 et 4 ans, par le programme permanent de la vaccination et par les journées nationales de vaccination (J.N.V) qui permettent un certain rattrapage, en particulier en milieu rural.

**Tableau n°06: Pourcentage des enfants vaccinés âgés de moins d'un an dans de la ville de Tétouan :**

Effectif/ Année	Nombre de naissances vivantes	Enfants vaccinés âgés de Moins de un an	
		Nombre	%
2002	12 673	12 422	<b>98,02%</b>
2003	14 331	12 551	<b>87,58%</b>
2004	12 686	11 814	<b>93,13%</b>
2005	13 146	11 682	<b>88,86%</b>
2006	9 880	9 434	<b>95,49%</b>
2007	10 087	9 726	<b>96,42%</b>
2008	11 735	10 494	<b>89,42%</b>

D'après ce tableau, on constate que le taux de couverture vaccinale dans la province de Tétouan est très satisfaisant.

Néanmoins il reste des cas échappant à la vaccination à la naissance dont une partie est rattrapée à l'âge d'un an.

**3-2-Etude de la tuberculose toutes formes :**

**3-2-1-Répartition de la tuberculose toute forme selon la forme :**

**Tableau n°7 : Répartition de la TTF selon la forme :**

<b>Forme / Année</b>	<b>TP</b>				<b>TEP</b>				<b>Total</b>
	<b>TPM<sub>+</sub></b>		<b>TPM<sub>o</sub></b>		<b>PIT</b>		<b>Autres TEP</b>		
	<b>Nbre</b>	<b>%</b>	<b>Nbre</b>	<b>%</b>	<b>Nbre</b>	<b>%</b>	<b>Nbre</b>	<b>%</b>	
2002	467	14,45%	82	18,34%	12	10,53%	315	14,84%	876
2003	477	14,76%	80	17,90%	15	13,16%	305	14,37%	877
2004	453	14,02%	107	23,94%	12	10,53%	312	14,70%	884
2005	470	14,54%	86	19,24%	13	11,40%	327	15,40%	896
2006	492	15,22%	28	6,26%	26	22,81%	304	14,32%	850
2007	447	13,83%	34	7,61%	20	17,54%	306	14,41%	807
2008	426	13,18%	30	6,71%	16	14,04%	254	11,96%	726
<b>Total</b>	<b>3 232</b>	<b>100%</b>	<b>447</b>	<b>100%</b>	<b>114</b>	<b>100%</b>	<b>2 123</b>	<b>100%</b>	<b>5 916</b>

Durant ces sept années nous avons retenus 5916 nouveaux cas de tuberculose avec 3679 de tuberculose pulmonaire soit un taux de 62.18%, 114 cas de primo-infection tuberculeuse soit 1.93% et 2123 cas de tuberculose extra pulmonaire soit 35.90%. Donc on note une prédominance de la tuberculose pulmonaire avec un taux élevé de la TPM<sub>+</sub>.

ETAT COMPARATIF DES FORMES DE TUBERCULOSE 2002-2008

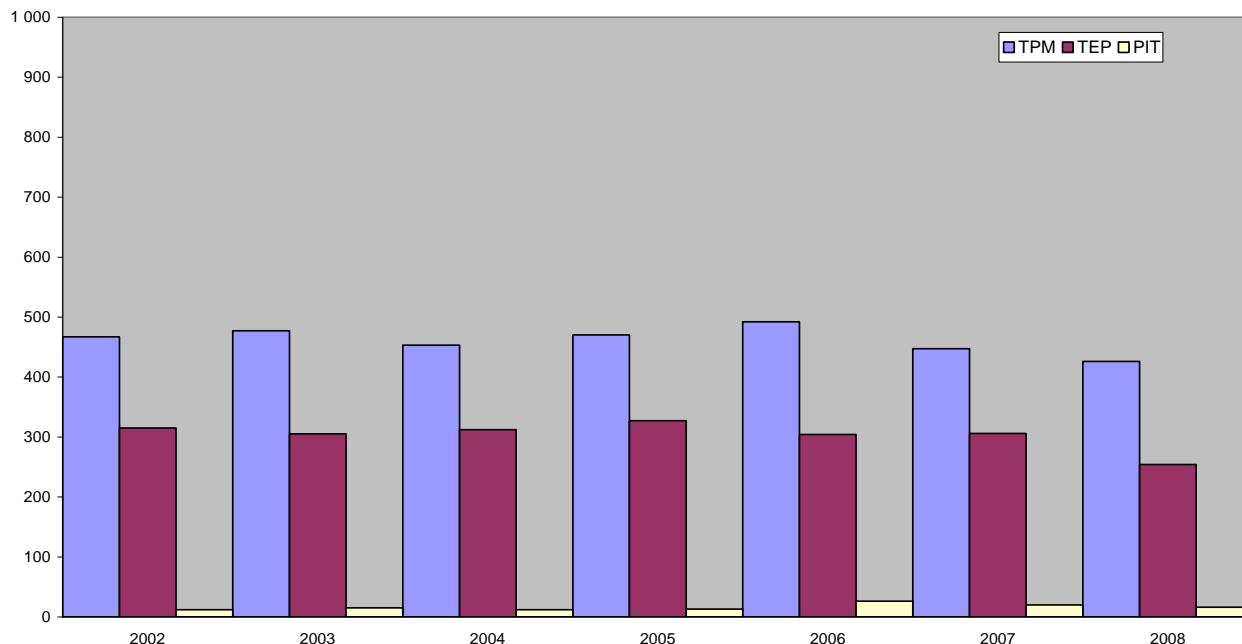


Figure 13 : Répartition de la TTF selon la forme

Tableau n°8 : Comparaison des pourcentages de la TP et TEP au niveau du CDST de Tétouan par rapport à la moyenne nationale (58, 48).

Année	Moyenne nationale		CDST de Tétouan	
	TP%	TEP%	TP%	TEP%
2002	46.14	53.86	62.67	37.32
2003	43.81	56.19	63.51	36.48
2004	44.54	55.46	63.34	36.65
2005	43.29	56.71	62.05	37.94
2006	45.08	54.92	61.17	38.82
2007	45.22	54.78	59.6	40.4
2008	45.88	54.12	62.80	37.19

Par rapport à la moyenne nationale, le taux de la tuberculose pulmonaire est très élevé, alors que celui de la tuberculose extra-pulmonaire est diminué.

**3-2-2-Répartition de la tuberculose toute forme selon l'âge :**

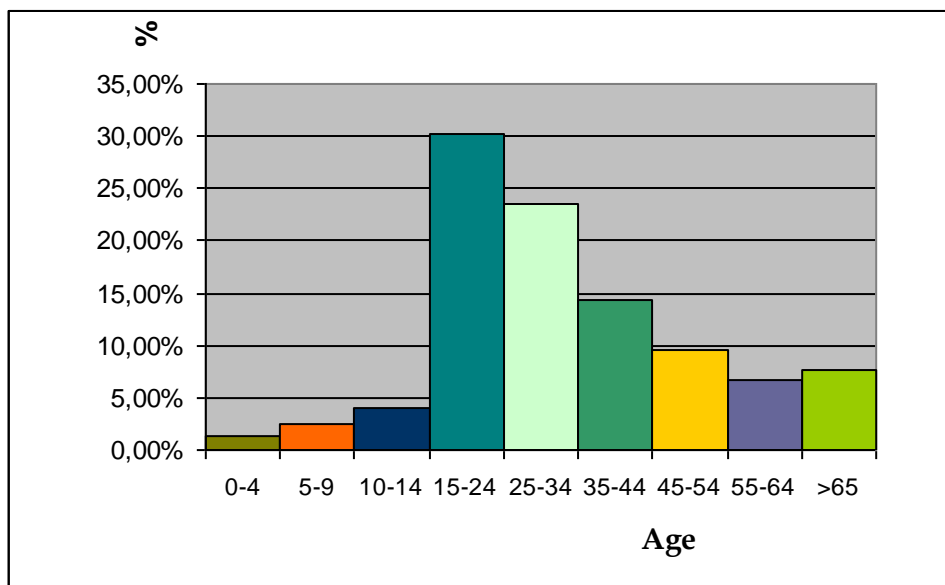
**Tableau n°9: Répartition par tranche d'âge de la tuberculose toute forme :**

Année / Age	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
								Nbre	%
0-4	9	18	10	8	11	12	11	<b>79</b>	1,34%
5-9	24	19	21	20	18	23	17	<b>142</b>	2,40%
10-14	31	26	30	34	45	37	39	<b>242</b>	4,09%
15-24	272	269	278	286	251	229	200	<b>1 785</b>	30,17%
25-34	219	196	203	210	182	205	180	<b>1 395</b>	23,58%
35-44	127	141	130	134	126	102	91	<b>851</b>	14,38%
45-54	92	76	79	70	88	79	83	<b>567</b>	9,58%
55-64	41	72	68	62	64	51	43	<b>401</b>	6,78%
>65	61	60	65	72	65	70	61	<b>454</b>	7,67%
<b>Total</b>	<b>876</b>	<b>877</b>	<b>884</b>	<b>896</b>	<b>850</b>	<b>808</b>	<b>725</b>	<b>5 916</b>	<b>100%</b>

- La tuberculose est une maladie qui touche toutes les tranches d'âge. Ainsi, on a dans notre étude :
- La tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 15 et 44 ans soit 68.13% de l'ensemble des cas.
- Les enfants moins de 14 ans représentent 7.83% de l'ensemble des cas.

24.03% des cas étudiés ont plus de 45 ans.

- Ceci est schématisé par la figure suivante :



**Figure 14 : Répartition de la tuberculose TTF par tranche d'âge**

**3-2-3-Répartition de la tuberculose toute forme selon le sexe :**

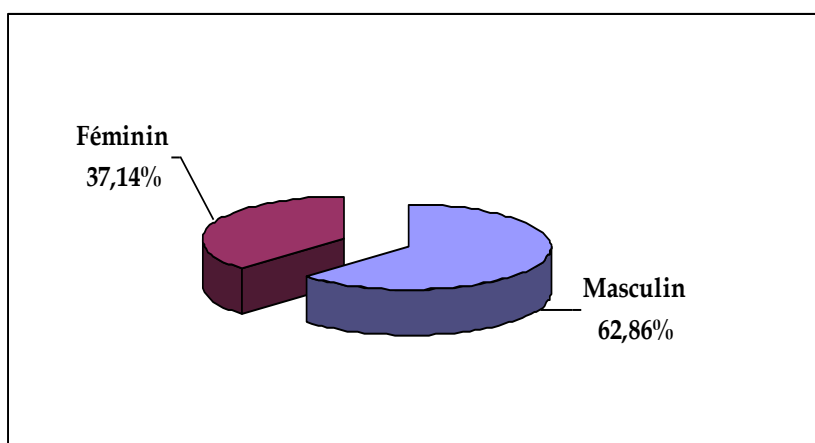
**Tableau n°10: Répartition de TTF selon le sexe :**

Sexe/ Année	Masculin		Féminin	
	Nombre	%	Nombre	%
<b>2002</b>	553	<b>14,87%</b>	323	<b>14,70%</b>
<b>2003</b>	567	<b>15,25%</b>	310	<b>14,11%</b>
<b>2004</b>	550	<b>14,79%</b>	334	<b>15,20%</b>
<b>2005</b>	541	<b>14,55%</b>	355	<b>16,16%</b>
<b>2006</b>	543	<b>14,60%</b>	307	<b>13,97%</b>
<b>2007</b>	511	<b>13,74%</b>	297	<b>13,52%</b>
<b>2008</b>	454	<b>12,21%</b>	271	<b>12,34%</b>
<b>Total</b>	<b>3 719</b>	<b>100%</b>	<b>2 197</b>	<b>100%</b>

On note une prédominance masculine, avec 3719 des malades de sexe masculin soit 62.86%, et 2197 des malades de sexe féminin soit 37.14%.

Le sexe ratio est de 1.7. En effet la tuberculose à une transmission, dans la majorité des cas, aérienne et le sexe masculin est le plus exposé dans la vie active aux sources de contamination.

La figure suivante nous schématise cette répartition :



**Figure 15 : Répartition de la TTF selon le sexe**

**3-2-4-Répartition de la tuberculose toute forme selon l'origine du malade :**

**Tableau n° 11: Répartition de la tuberculose toutes formes selon l'origine du malade :**

Année Milieu	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
<b>Urbaine</b>	626	632	628	646	615	626	559	4332	73,23%
<b>Rural</b>	250	245	256	250	235	182	166	1584	26,77%
<b>Total</b>	<b>876</b>	<b>877</b>	<b>884</b>	<b>896</b>	<b>850</b>	<b>808</b>	<b>725</b>	<b>5916</b>	<b>100%</b>

Le mode de transmission de la tuberculose est plus important en ville (promiscuité, pauvreté, etc....) avec un taux de 73.23% qu'en campagne qui est de 26.77%.

Ceci est schématisé par la figure suivante :

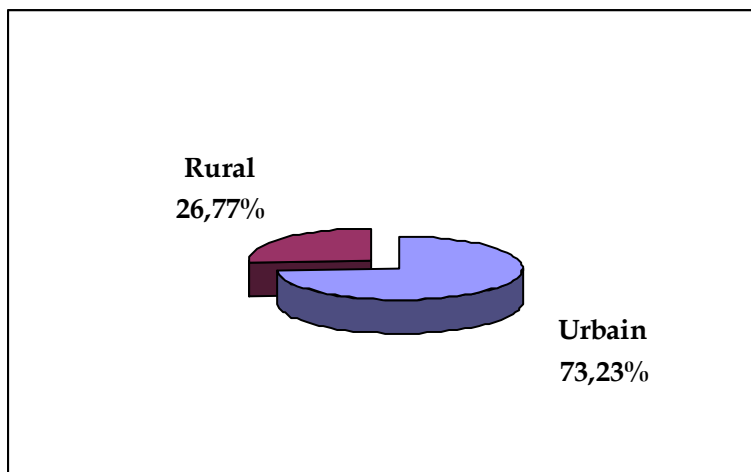


Figure 16 : Répartition de la TTF selon l'origine des malades

### 3-3-Etude de la tuberculose pulmonaire (TP) :

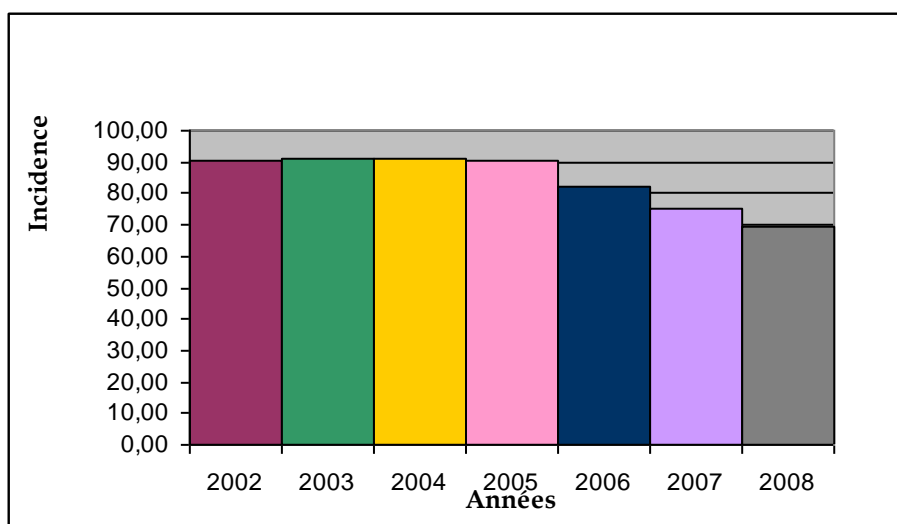
#### 3-3-1-Incidence de la tuberculose pulmonaire :

La tuberculose pulmonaire représente 62.18% de la tuberculose toutes formes. C'est un pourcentage supérieur à celui de la nationale qui est de 55.18%.

**Tableau n°12: Evolution de l'incidence de la Tuberculose Pulmonaire :**

<b>Année</b>	<b>Effectif</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Incidence/ 100 000 hab.</b>
2002	608 174	549	<b>90,27</b>
2003	610 173	557	<b>91,29</b>
2004	613 506	560	<b>91,28</b>
2005	615 223	556	<b>90,37</b>
2006	631 000	520	<b>82,41</b>
2007	643 000	482	<b>74,96</b>
2008	653 000	455	<b>69,68</b>

L'évolution du taux d'incidence de la tuberculose pulmonaire a connue une régression, il a passé de 90.27 cas pour 100000 habitants en 2002 à 69.68 cas pour 100000 habitants en 2008.



**Figure 17 : Evolution de l'incidence de la tuberculose pulmonaire**

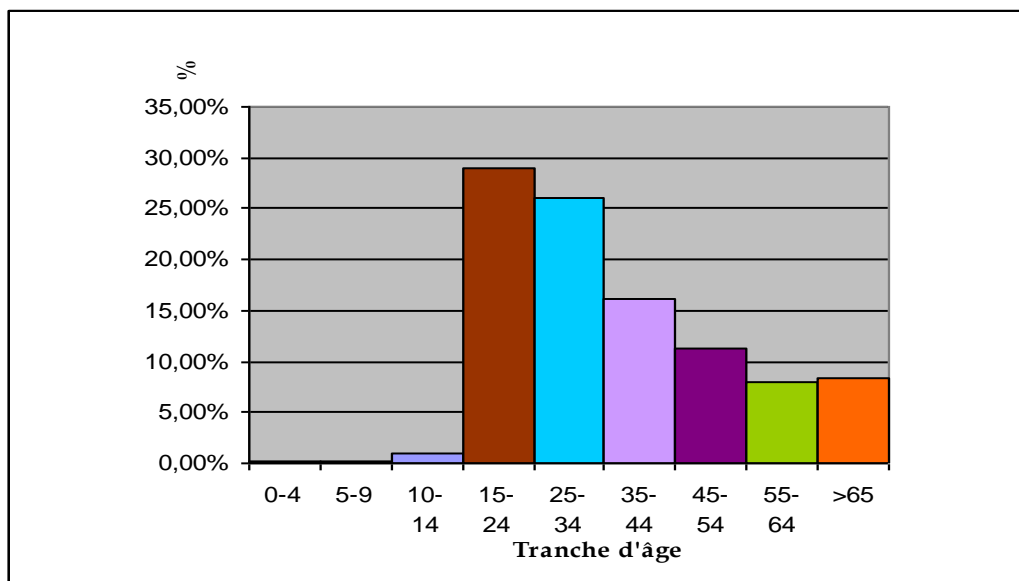
**3-3-2-Répartition de la tuberculose pulmonaire par tranche d'âge :**

**Tableau n°13 : Répartition de la TP par tranche d'âge :**

Année/ Age	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
								Nbre	%
0-4	1	3	2	1	0	0	1	<b>8</b>	0,22%
5-9	2	0	1	2	0	0	0	<b>5</b>	0,14%
10-14	5	4	4	4	6	13	3	<b>39</b>	1,06%
15-24	168	167	170	155	148	134	125	<b>1 067</b>	29,00%
25-34	146	143	142	145	122	131	128	<b>957</b>	26,01%
35-44	82	94	91	85	100	73	67	<b>592</b>	16,09%
45-54	69	49	58	66	59	54	57	<b>412</b>	11,20%
55-64	29	54	53	46	42	37	32	<b>293</b>	7,96%
>65	47	43	39	52	43	40	42	<b>306</b>	8,32%
<b>Total</b>	<b>549</b>	<b>557</b>	<b>560</b>	<b>556</b>	<b>520</b>	<b>482</b>	<b>455</b>	<b>3 679</b>	<b>100%</b>

- La tuberculose pulmonaire touche toutes les tranches d'âge.
- La tranche la plus touchée est celle comprise entre 15-44 ans (71.1%).
- 27.48% des atteintes ont plus de 45 ans et 16.28% dépassent les 55 ans.
- Les enfants moins de 14 ans représentent 1.42% d'atteinte par la tuberculose pulmonaire.

- Ces données sont schématisées par la figure suivante :



**Figure 18 : Répartition de la TP par tranche d'âge**

**3-3-3-Répartition de la tuberculose pulmonaire selon le sexe :**

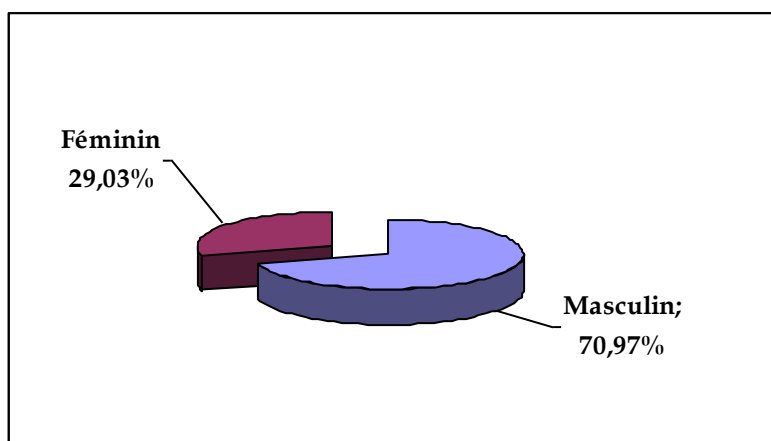
**Tableau n°14: Répartition de TP selon le sexe :**

Sexe/ Année	Masculin		Féminin	
	Nombre	%	Nombre	%
<b>2002</b>	393	<b>15,05%</b>	156	<b>14,61%</b>
<b>2003</b>	395	<b>15,13%</b>	162	<b>15,17%</b>
<b>2004</b>	389	<b>14,90%</b>	171	<b>16,01%</b>
<b>2005</b>	390	<b>14,94%</b>	166	<b>15,54%</b>
<b>2006</b>	376	<b>14,40%</b>	144	<b>13,48%</b>
<b>2007</b>	339	<b>12,98%</b>	143	<b>13,39%</b>
<b>2008</b>	329	<b>12,60%</b>	126	<b>11,80%</b>
<b>Total</b>	<b>2 611</b>	<b>100%</b>	<b>1 068</b>	<b>100%</b>

La tuberculose pulmonaire prédomine chez le sexe masculin avec un taux de 70.97%, contre 29.03% chez le sexe féminin.

Le sexe ratio est de 2.4.

La figure suivante nous schématise cette répartition :



**Figure 19 : Répartition de la TP par sexe**

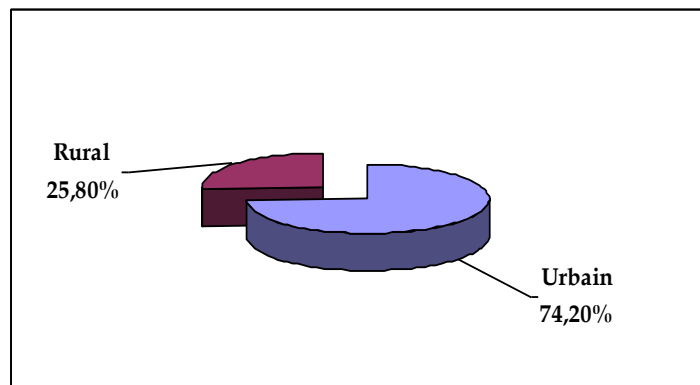
### 3-3-4-Répartition de la tuberculose pulmonaire selon l'origine du malade :

**Tableau n°15: Répartition de la tuberculose pulmonaire selon l'origine des malades :**

Année Milieu	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
	<b>Urbain</b>	413	419	421	418	384	350	325	2730
<b>Rural</b>	136	138	139	138	136	132	130	949	25,80%
<b>Total</b>	<b>549</b>	<b>557</b>	<b>560</b>	<b>556</b>	<b>520</b>	<b>482</b>	<b>455</b>	<b>3679</b>	<b>100%</b>

Malgré l'existence d'une infrastructure plus développée en ville par rapport à la campagne, la tuberculose pulmonaire est plus répandue en milieu urbain (74.20%) qu'en milieu rural (25.80%).

Ceci est schématisé par la figure suivante :



**Figure 20 : Répartition de la TP selon l'origine des malades**

### 3-3-5-Répartition de la tuberculose pulmonaire par confirmation biologique :

**Tableau n°16 : Répartition de la tuberculose pulmonaire par confirmation biologique :**

Année Forme	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
	TPM <sub>+</sub>	467	477	453	470	492	447	426	3232
TPM <sub>0</sub>	82	80	107	86	28	34	29	446	15%
<b>Total</b>	<b>549</b>	<b>557</b>	<b>560</b>	<b>556</b>	<b>520</b>	<b>481</b>	<b>455</b>	<b>3678</b>	<b>100%</b>

La forme contagieuse de la tuberculose pulmonaire (TPM<sub>+</sub>) est facile à dépister et représente 87.85%.

Il est indispensable de reformer les laboratoires de CDST, et les doter de moyens et de compétences en matière, afin de couper la chaîne de transmission du germe dans la population.

La figure suivante nous schématise cette répartition :

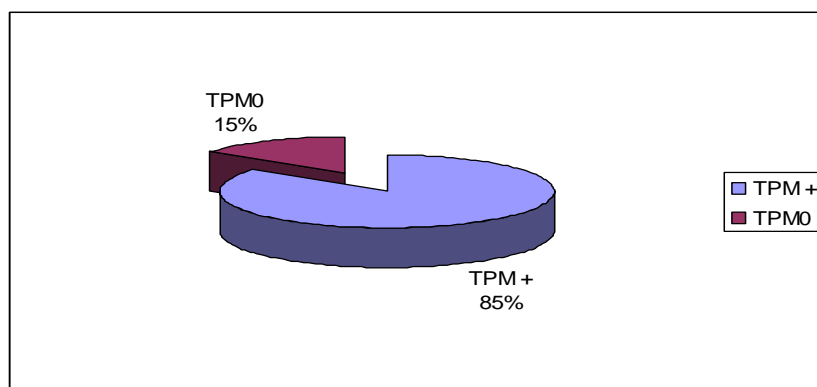


Figure 21 : Répartition de la TP par confirmation biologique

### 3-4-Etude de la primo-infection tuberculeuse :

#### 3-4-1-Fréquence de la primo-infection tuberculeuse :

Elle est définie comme l'ensemble des manifestations cliniques, radiologiques, biologiques et anatomiques résultant du premier contact de l'organisme avec le BK.

On distingue deux formes :

- La forme latente qui est la plus fréquente, caractérisée par un virage du test tuberculinique. cette forme peut donner la maladie par la suite

- La forme patente qui est responsable des signes cliniques et radiologiques avec IDR positive. Sur 114 cas de primo-infection tuberculeuse on a :
  - 12 cas en 2002 soit : 10.53%
  - 15 cas en 2003 soit : 13.16%
  - 12 cas en 2004 soit : 10.53%
  - 13 cas en 2005 soit : 11.40%
  - 26 cas en 2006 soit : 22.81%
  - 20 cas en 2007 soit : 17.54%
  - 16 cas en 2008 soit : 14.04%

Ce qui représente 1.93% de la tuberculose toutes formes.

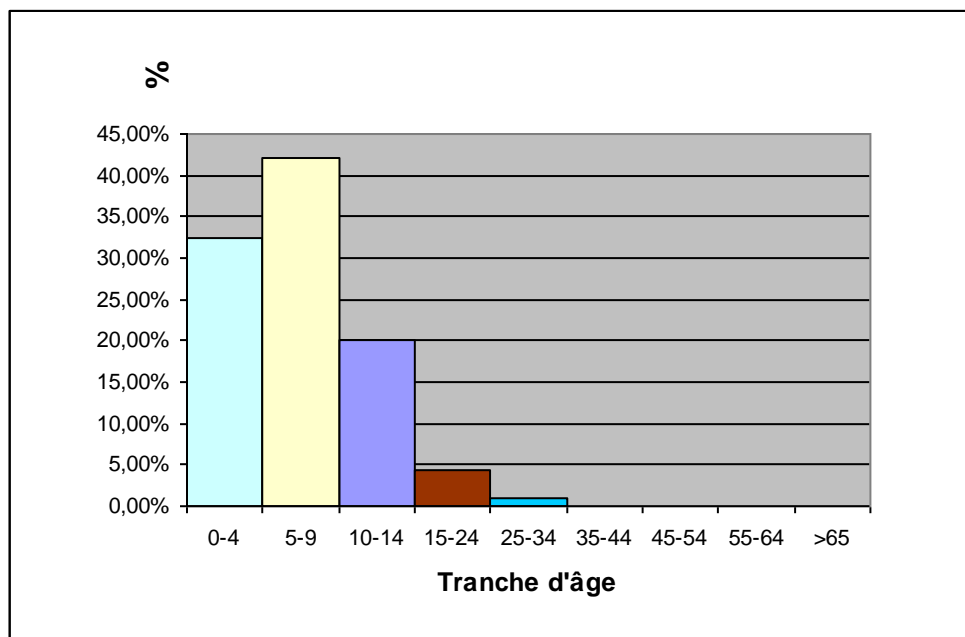
**3-4-2-Répartition de la PIT par tranche d'âge :**

**Tableau n°17 : Répartition de la PIT par tranches d'âge :**

Année / Age	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
								Nbre	%
0-4	4	7	6	2	6	5	7	37	32,46%
5-9	7	5	4	8	10	10	4	48	42,11%
10-14	1	3	2	3	5	4	5	23	20,18%
15-24	0	0	0	0	5	0	0	5	4,39%
25-34	0	0	0	0	0	1	0	1	0,88%
35-44	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00%
45-54	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00%
55-64	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00%
>65	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00%
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>26</b>	<b>20</b>	<b>16</b>	<b>114</b>	<b>100%</b>

La PIT est surtout une maladie de l'enfance avec un pic situé entre la naissance et 14 ans.

Ceci est schématisé par la figure suivante :



**Figure 22 : Répartition de la PIT par tranche d'âge**

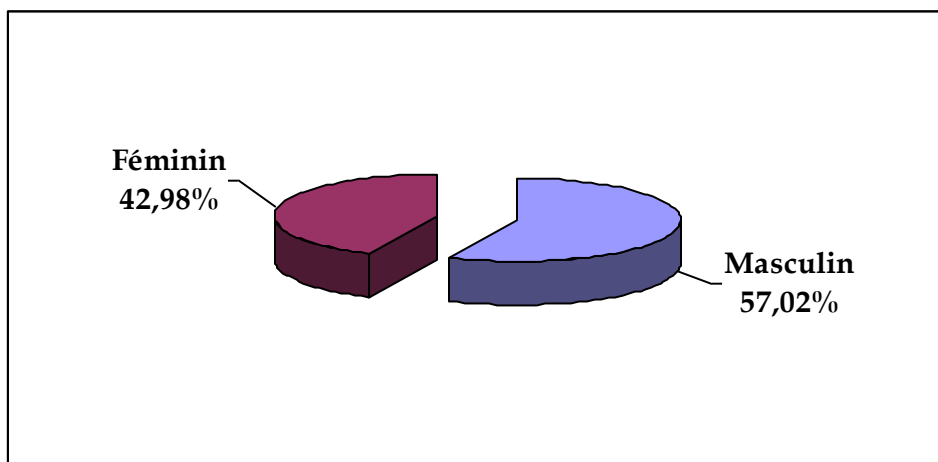
**3-4-3-Répartition de la PIT selon le sexe :**

**Tableau n°18 : Répartition de PIT selon le sexe :**

Sexe/ Année	Masculin		Féminin	
	Nombre	%	Nombre	%
<b>2002</b>	7	<b>10,77%</b>	5	<b>10,20%</b>
<b>2003</b>	9	<b>13,85%</b>	6	<b>12,24%</b>
<b>2004</b>	5	<b>7,69%</b>	7	<b>14,29%</b>
<b>2005</b>	7	<b>10,77%</b>	6	<b>12,24%</b>
<b>2006</b>	15	<b>23,08%</b>	11	<b>22,45%</b>
<b>2007</b>	12	<b>18,46%</b>	8	<b>16,33%</b>
<b>2008</b>	10	<b>15,38%</b>	6	<b>12,24%</b>
<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>100%</b>	<b>49</b>	<b>100%</b>

La PIT existe chez les deux sexes avec une légère prédominance masculine (57.02%). Le sexe ratio est de : 1.3.

Ceci est schématisé par la figure suivante :



**Figure 23 : Répartition de la PIT selon le sexe**

**3-4-4-Répartition de la PIT selon l'origine des malades :**

**Tableau n° 19 : Répartition de PIT selon l'origine des malades :**

Année Milieu	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
<b>Urbain</b>	8	10	9	9	18	13	9	76	66,67%
<b>Rural</b>	4	5	3	4	8	7	7	38	33,33%
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>26</b>	<b>20</b>	<b>16</b>	<b>114</b>	<b>100%</b>

La primo-infection tuberculeuse existe le plus souvent chez les malades de la ville avec un taux de 66.67%, contrairement aux malades de la campagne qui représentent 33.33%. Ceci est schématisé par la figure suivante :

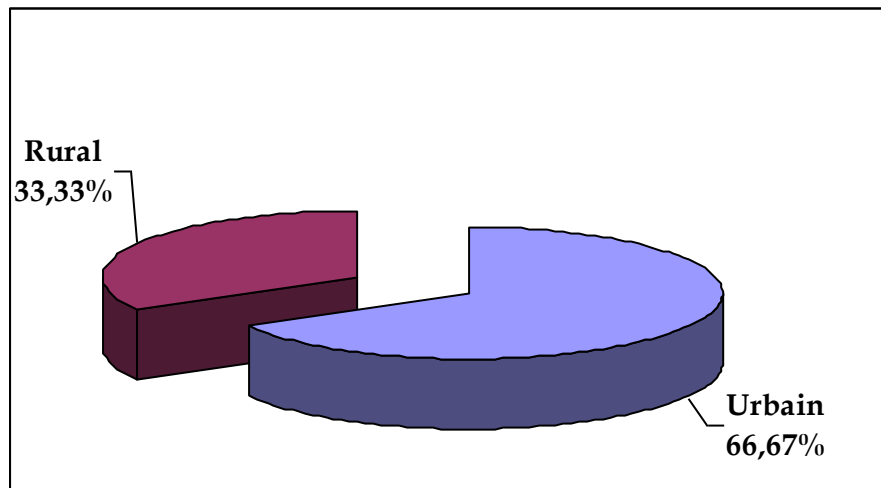


Figure 24 : Répartition de la PIT selon l'origine des malades

### 3-5-Etude de la tuberculose extra pulmonaire (TEP) :

La tuberculose extra pulmonaire est assez fréquente avec 2123 cas soit 35.90% de la tuberculose toute forme.

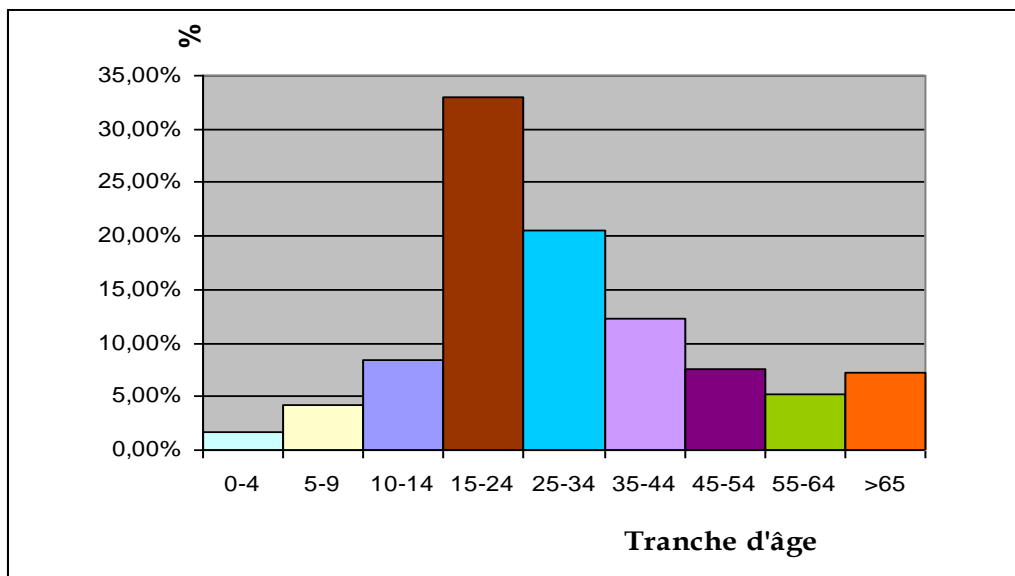
**3-5-1-Répartition de la TEP par tranche d'âge :**

**Tableau n°20 : Répartition de la TEP par tranches d'âge :**

Année / Age	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
								Nbre	%
0-4	4	8	2	5	5	7	3	<b>34</b>	1,60%
5-9	15	14	16	10	8	13	13	<b>89</b>	4,19%
10-14	25	19	24	27	34	20	31	<b>180</b>	8,48%
15-24	104	102	108	117	98	95	75	<b>699</b>	32,93%
25-34	73	53	61	65	60	73	52	<b>437</b>	20,58%
35-44	45	47	39	49	26	29	24	<b>259</b>	12,20%
45-54	23	27	21	11	29	25	26	<b>162</b>	7,63%
55-64	12	18	15	17	22	14	11	<b>109</b>	5,13%
>65	14	17	26	26	22	30	19	<b>154</b>	7,25%
<b>Total</b>	<b>315</b>	<b>305</b>	<b>312</b>	<b>327</b>	<b>304</b>	<b>306</b>	<b>254</b>	<b>2 123</b>	<b>100%</b>

La tuberculose extra pulmonaire touche toutes les tranches d'âge mais Elle est plus réponde chez les personnes dont l'âge est compris entre 15 et 44 ans avec 1359 des cas soit 65.71% des TEP.

La figure suivante nous schématise cette répartition :



**Figure 25 : Répartition de la TEP par tranche d'âge**

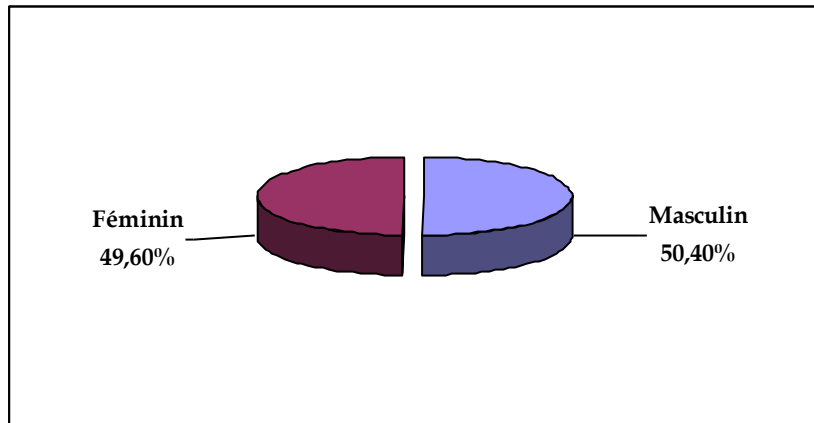
**3-5-2-Répartition de la TEP selon le sexe :**

**Tableau n°21 : Répartition de TEP selon le sexe :**

Sexe / Année	Masculin		Féminin	
	Nombre	%	Nombre	%
<b>2002</b>	155	<b>14,49%</b>	160	<b>15,19%</b>
<b>2003</b>	163	<b>15,23%</b>	142	<b>13,49%</b>
<b>2004</b>	157	<b>14,67%</b>	155	<b>14,72%</b>
<b>2005</b>	168	<b>15,70%</b>	159	<b>15,10%</b>
<b>2006</b>	152	<b>14,21%</b>	152	<b>14,43%</b>
<b>2007</b>	160	<b>14,95%</b>	146	<b>13,87%</b>
<b>2008</b>	115	<b>10,75%</b>	139	<b>13,20%</b>
<b>Total</b>	<b>1 070</b>	<b>100%</b>	<b>1 053</b>	<b>100%</b>

On note une légère prédominance de la TEP chez le sexe masculin avec un taux de 50.40% contre 49.60% chez le sexe féminin. Le sexe ratio est de : 1.

La graphique suivante nous schématise cette répartition :



**Figure 26 : Répartition de la TEP selon sexe**

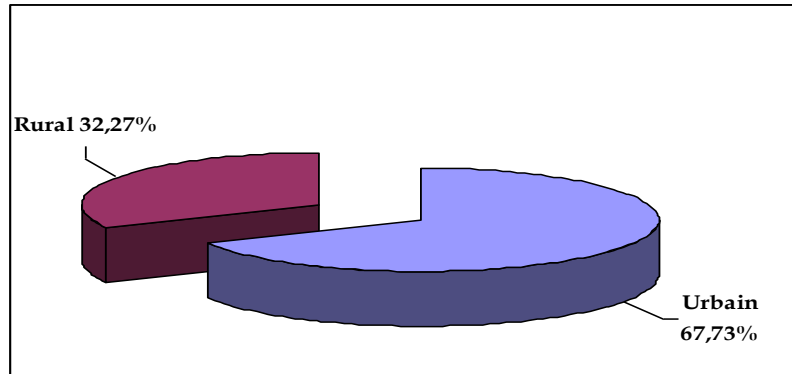
**3-5-3-Répartition de la TEP selon l'origine du malade :**

**Tableau n°22 : Répartition de la tuberculose extra- pulmonaire selon l'origine du malade :**

Année Milieu	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
	<b>Urbain</b>	210	215	214	226	205	206	162	1438
<b>Rural</b>	105	90	98	101	99	100	92	685	32,27%
<b>Total</b>	<b>315</b>	<b>305</b>	<b>312</b>	<b>327</b>	<b>304</b>	<b>306</b>	<b>254</b>	<b>2123</b>	<b>100%</b>

La TEP est proportionnelle au degré de circulation du BK, ainsi, 67.73% des malades présentant une TEP étaient des citadins, tandis que les ruraux formaient 32.27% des cas de TEP étudiés.

La figure suivante nous schématise cette répartition :



**Figure 27 : Répartition de la TEP selon l'origine des malades**

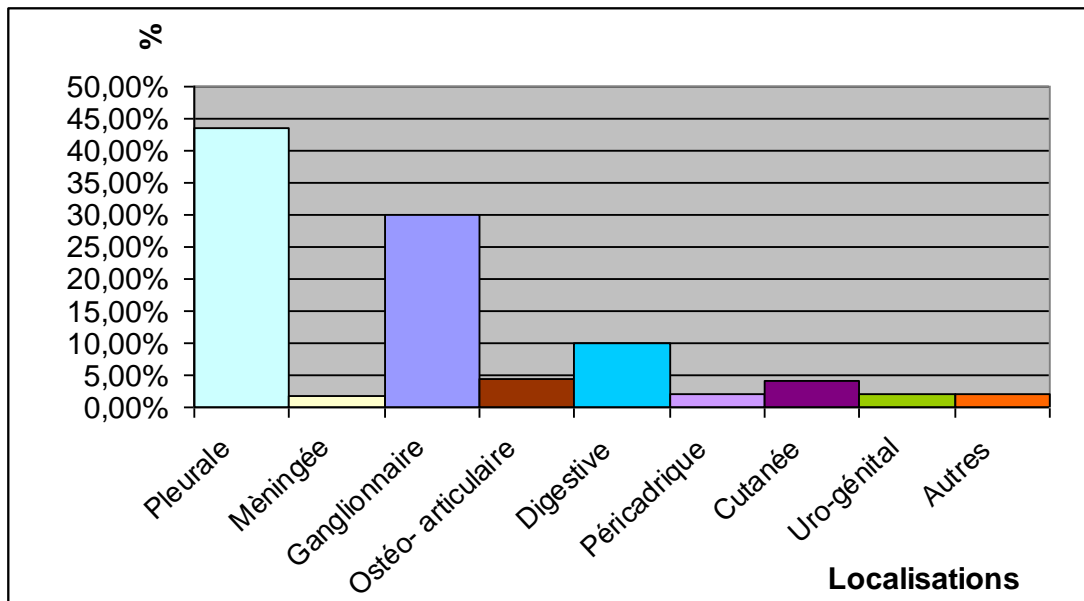
**3-5-4-Répartition de la TEP selon la localisation :**

**Tableau n°23 : Répartition de la TEP selon la localisation :**

<b>Année / Localisation</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>Total</b>	
								<b>Nbre</b>	<b>%</b>
Pleurale	130	140	131	135	143	137	106	<b>922</b>	43,43%
Mèningée	10	2	3	2	6	8	8	<b>39</b>	1,84%
Ganglionnaire	93	90	95	92	96	90	81	<b>637</b>	30,00%
Ostéo-articulaire	9	19	15	20	12	10	10	<b>95</b>	4,47%
Digestive	44	29	28	40	24	26	23	<b>214</b>	10,08%
Péricadrique	6	4	4	9	8	5	9	<b>45</b>	2,12%
Cutanée	10	9	18	15	7	17	9	<b>85</b>	4,00%
Uro-génital	8	5	6	5	4	8	6	<b>42</b>	1,98%
Autres	5	7	12	9	4	5	2	<b>44</b>	2,07%
<b>Total</b>	<b>315</b>	<b>305</b>	<b>312</b>	<b>327</b>	<b>304</b>	<b>306</b>	<b>254</b>	<b>2 123</b>	<b>100%</b>

Les localisations de la TEP les plus répondues sont la tuberculose pleurale (43,43%) et la tuberculose ganglionnaire (30%), suivies de la tuberculose digestive qui représente 10.08% de la TEP.

Ces données sont schématisées par la figure suivante :



**Figure 28 : Répartition de la TEP par localisations**

**3-5-5-Répartition de la TEP par confirmation biologique :**

**Tableau n°24 : Répartition de la TEP par confirmation biologique :**

Localisation	Nombre de cas	Cas confirmés	%
Pleurale	922	455	49,35%
Mèningée	39	0	0,00%
Ganglionnaire	637	508	79,75%
Ostéo- articulaire	95	45	47,37%
Digestive	214	109	50,93%
Péricadrique	45	1	2,22%
Cutanée	85	66	77,65%
Uro-génital	42	37	88,10%
Autres	44	23	52,27%

La confirmation de la TEP est un peu plus difficile à avoir par le biologiste que la TP, elle est variable en fonction de la localisation.

Dans notre étude, 88.10% de la tuberculose urogénitale, 79.75% de la tuberculose ganglionnaire, 77.65% de la tuberculose cutanée, 50.93% de la tuberculose digestive, 49.35% de la tuberculose pleurale et 47.37% de la tuberculose ostéo-articulaire, ont été confirmées par le laboratoire.

### **3-6-Etude séparée des différentes localisations de la TEP :**

#### **3-6-1-Tuberculose pleurale :**

La tuberculose pleurale est la localisation extra pulmonaire la plus fréquente avec 922 cas soit 43.43%.

Les malades ont été amenés à consulter pour :

- ❖ Des douleurs thoraciques de type pleural, basithoracique. Elles sont déclenchées par le changement de position et par les mouvements respiratoires surtout à l'inspiration profonde.
- ❖ Une dyspnée.

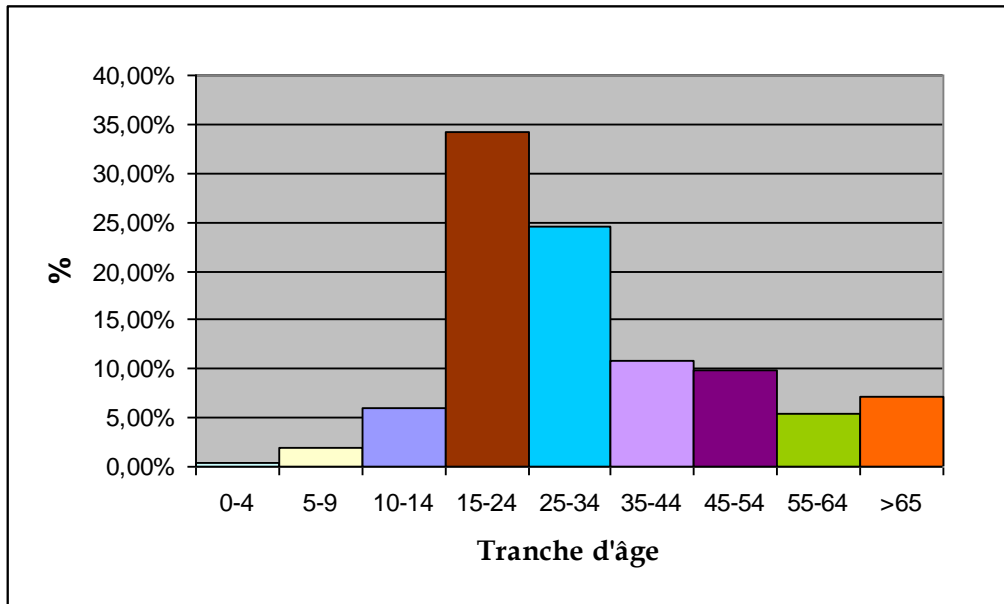
3-6-1-1-Répartition de la tuberculose pleurale par tranche d'âge :

**Tableau n°25 : Répartition de la tuberculose pleurale par tranches d'âge :**

Année / Age	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
								Nbre	%
0-4	1	1	0	1	0	0	0	3	0,33%
5-9	0	3	3	3	4	0	4	17	1,84%
10-14	7	10	5	4	16	8	5	55	5,97%
15-24	44	46	49	43	48	47	39	316	34,27%
25-34	30	34	32	35	33	37	26	227	24,62%
35-44	18	19	15	20	7	10	10	99	10,74%
45-54	13	13	11	14	15	12	12	90	9,76%
55-64	8	6	8	8	9	6	4	49	5,31%
>65	9	8	8	7	11	17	6	66	7,16%
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>140</b>	<b>131</b>	<b>135</b>	<b>143</b>	<b>137</b>	<b>106</b>	<b>922</b>	<b>100%</b>

La tuberculose pleurale touche toutes les tranches d'âge, mais avec une prédilection pour la tranche d'âge comprise entre 15 et 44 ans avec un taux de 58.89%.

La figure suivante nous schématise cette répartition :



**Figure 29 : Répartition de la tuberculose pleurale par tranche d'âge**

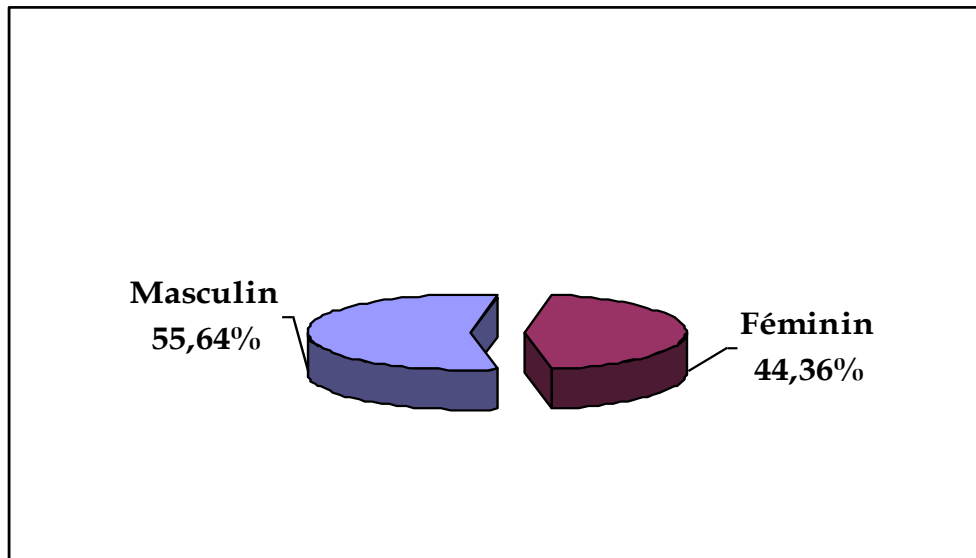
3-6-1-2-Répartition de la tuberculose pleurale selon le sexe :

**Tableau n°26 : Répartition de tuberculose pleurale selon le sexe :**

Sexe / Année	Masculin		Féminin		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
2002	60	11,70%	70	17,11%	130	14,10%
2003	82	15,98%	58	14,18%	140	15,18%
2004	75	14,62%	56	13,69%	131	14,21%
2005	69	13,45%	66	16,14%	135	14,64%
2006	80	15,59%	63	15,40%	143	15,51%
2007	87	16,96%	50	12,22%	137	14,86%
2008	60	11,70%	46	11,25%	106	11,50%
<b>Total</b>	<b>513</b>	<b>100%</b>	<b>409</b>	<b>100%</b>	<b>922</b>	<b>100%</b>

La tuberculose pleurale prédomine chez les patients de sexe masculin avec un taux de 55.64% contre 44.36% chez les patientes de sexe féminin. Le sexe ratio est de 1.2.

La figure suivante nous schématise cette répartition :



**Figure 30 : Répartition de la tuberculose pleurale selon sexe**

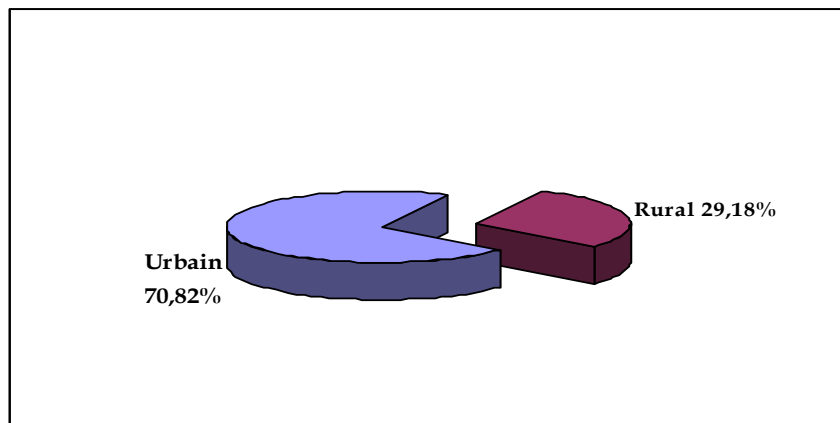
3-6-1-3-Répartition de la tuberculose pleurale selon l'origine du malade :

**Tableau n° 27 : Répartition de la tuberculose pleurale selon l'origine du malade :**

Année Milieu	Année								Total
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008		
<b>Urbain</b>	94	97	90	94	98	95	85	653	70,82%
<b>Rural</b>	36	43	41	41	45	42	21	269	29,18%
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>140</b>	<b>131</b>	<b>135</b>	<b>143</b>	<b>137</b>	<b>106</b>	<b>922</b>	<b>100%</b>

Le milieu urbain constitue un foyer de la tuberculose pleurale. On a compté 653 citadins soit 70.82% de l'ensemble des malades présentant la tuberculose pleurale, contre 29.18% des ruraux.

La figure suivante nous schématise cette répartition :



**Figure 31 : Répartition de la tuberculose pleurale selon l'origine du malade**

### **3-6-2-Tuberculose ganglionnaire :**

C'est la deuxième localisation extra pulmonaire de la TEP avec un taux de 30%. Les malades ont consulté en général pour des adénopathies périphériques surtout cervicales, ou des adénopathies fistulisées. Les adénopathies profondes n'étaient pas rares.

3-6-2-1-Répartition de la tuberculose ganglionnaire par tranche d'âge :

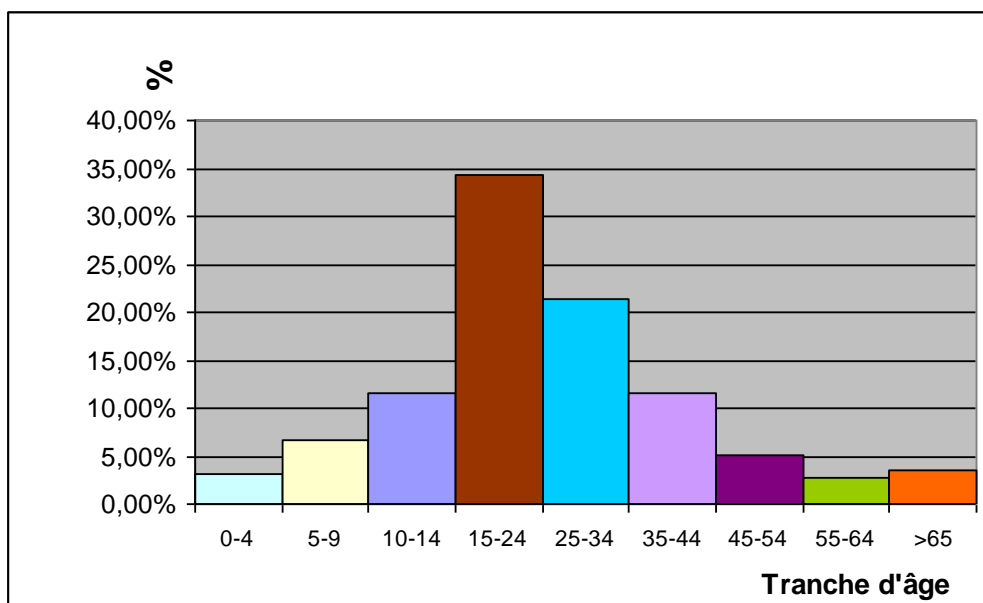
**Tableau n°28 : Répartition de tuberculose ganglionnaire par tranches d'âge :**

Année / Age	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
								Nbre	%
0-4	3	2	3	2	3	6	1	<b>20</b>	3,15%
5-9	6	4	7	8	5	7	6	<b>43</b>	6,77%
10-14	9	6	7	11	17	8	15	<b>73</b>	11,50%
15-24	32	30	33	31	37	29	26	<b>218</b>	34,33%
25-34	19	22	21	18	18	16	21	<b>135</b>	21,26%
35-44	13	12	13	12	6	14	3	<b>73</b>	11,50%
45-54	4	3	6	4	5	5	6	<b>33</b>	5,20%
55-64	3	3	3	2	2	4	1	<b>18</b>	2,83%
>65	4	4	3	5	3	1	2	<b>22</b>	3,46%
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>86</b>	<b>96</b>	<b>93</b>	<b>96</b>	<b>90</b>	<b>81</b>	<b>635</b>	<b>100%</b>

La tuberculose ganglionnaire peut atteindre tous les âges, mais elle prédomine dans la tranche d'âge comprise entre 15 et 34 ans avec un taux de 55.59%.

Les enfants de moins de 14 sont touchés dans 21.42% des cas, tandis que 22.99% dépassent les 35 ans.

Ceci est schématisé par la figure suivante :



**Figure 32 : Répartition de la tuberculose ganglionnaire par tranche d'âge**

3-6-2-2-Répartition de la tuberculose ganglionnaire selon le sexe :

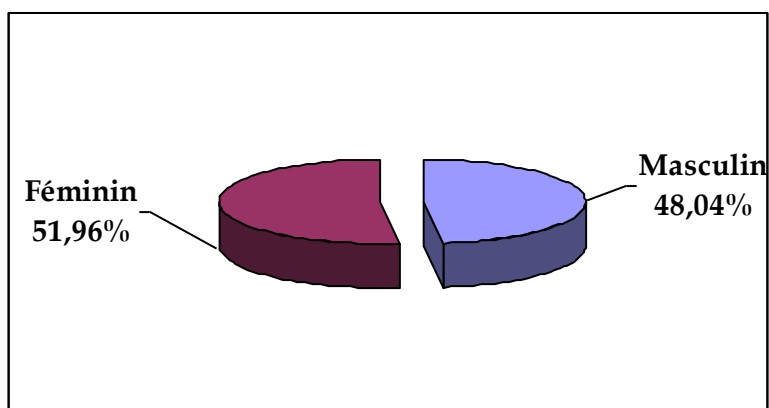
**Tableau n°29 : Répartition de tuberculose ganglionnaire selon le sexe :**

Sexe / Année	Masculin		Féminin		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
<b>2002</b>	46	<b>15,03%</b>	47	<b>14,20%</b>	93	<b>14,60%</b>
<b>2003</b>	47	<b>15,36%</b>	43	<b>12,99%</b>	90	<b>14,13%</b>
<b>2004</b>	46	<b>15,03%</b>	49	<b>14,80%</b>	95	<b>14,91%</b>
<b>2005</b>	50	<b>16,34%</b>	42	<b>12,69%</b>	92	<b>14,44%</b>
<b>2006</b>	47	<b>15,36%</b>	49	<b>14,80%</b>	96	<b>15,07%</b>
<b>2007</b>	37	<b>12,09%</b>	53	<b>16,01%</b>	90	<b>14,13%</b>
<b>2008</b>	33	<b>10,78%</b>	48	<b>14,50%</b>	81	<b>12,72%</b>
<b>Total</b>	<b>306</b>	<b>100%</b>	<b>331</b>	<b>100%</b>	<b>637</b>	<b>100%</b>

La tuberculose ganglionnaire est plus fréquente chez le sexe féminin avec un taux de 51.96% des cas, contre 48.04% chez le sexe masculin.

Le sexe ratio est de 1.

Ceci est schématisé par la figure suivante :



**Figure 33 : Répartition de la tuberculose ganglionnaire selon le sexe**

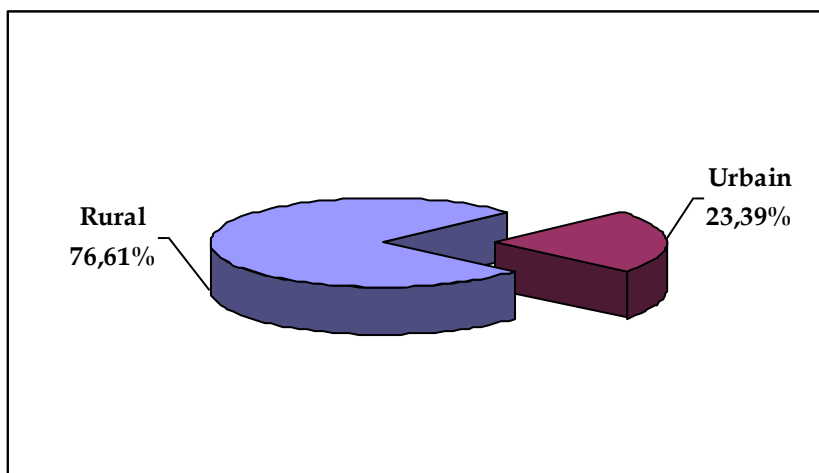
3-6-2-3-Répartition de la tuberculose ganglionnaire selon l'origine du malade :

**Tableau n° 30 : Répartition de la tuberculose ganglionnaire selon l'origine du malade :**

Année Milieu	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
	<b>Urbain</b>	70	68	72	70	74	69	65	488
<b>Rural</b>	23	22	23	22	22	21	16	149	23,39%
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>90</b>	<b>95</b>	<b>92</b>	<b>96</b>	<b>90</b>	<b>81</b>	<b>637</b>	<b>100%</b>

La tuberculose ganglionnaire est plus importante en ville (76.61%) qu'en campagne (23.39%).

La figure suivante nous schématise la figure suivante :



**Figure 34 : Répartition de tuberculose ganglionnaire selon l'origine des malades**

### **3-6-3-Tuberculose digestive :**

Cette localisation occupe la troisième place par ordre de fréquence après la tuberculose pleurale et ganglionnaire. Nous avons compté 214 cas en sept ans soit 10.08% de la TEP.

Pour cette série la majorité des malades ont consulté pour une symptomatologie abdominale : douleur abdominale, masse abdominale, ascite, trouble du transit...

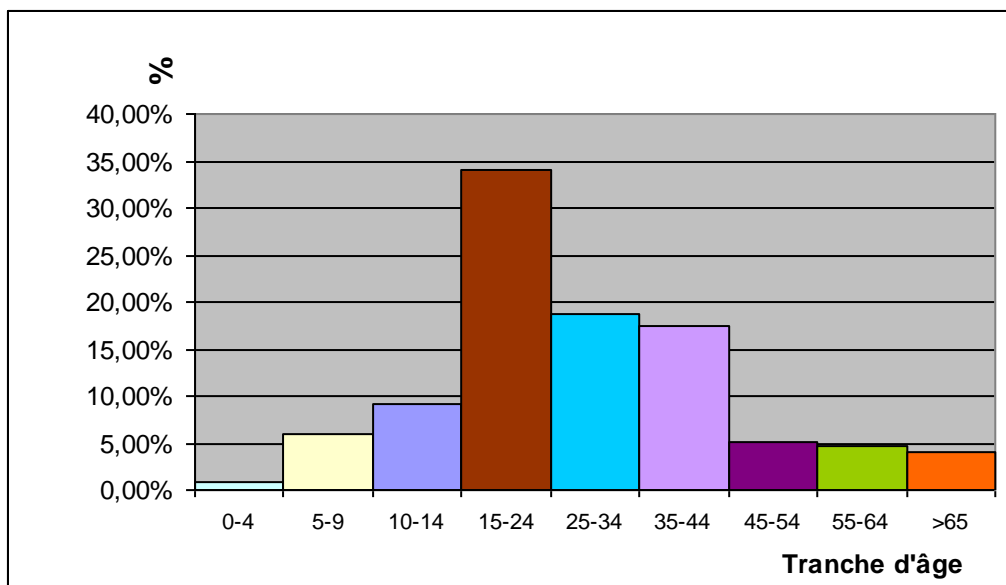
3-6-3-1-Répartition de la tuberculose digestive par tranche d'âge :

**Tableau n°31 : Répartition de la tuberculose digestive par tranche d'âge :**

Année / Age	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
								Nbre	%
0-4								<b>2</b>	0,93%
5-9	2	0	3	5	0	0	3	<b>13</b>	6,02%
10-14	7	2	2	4	1	1	3	<b>20</b>	9,26%
15-24	14	11	10	15	7	10	7	<b>74</b>	34,26%
25-34	8	6	6	7	5	6	3	<b>41</b>	18,98%
35-44	8	6	5	6	5	3	4	<b>37</b>	17,13%
45-54	2	3	0	2	2	1	1	<b>11</b>	5,09%
55-64	1	1	1	1	3	2	0	<b>9</b>	4,17%
>65	2	0	1	0	1	3	2	<b>9</b>	4,17%
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>29</b>	<b>30</b>	<b>40</b>	<b>24</b>	<b>26</b>	<b>23</b>	<b>216</b>	<b>100%</b>

La tuberculose digestive touche toutes les tranches d'âge, mais elle prédomine chez la tranche d'âge comprise entre 15 et 44 ans (70.37%). Les enfants de moins de 14 ans sont touchés dans 16.21% des cas. Les malades ayant plus de 45 ans représentent 13.43% d'atteinte digestive de la tuberculose.

Ceci est schématisé par la figure suivante :



**Figure 35 : Répartition de la tuberculose digestive par tranche d'âge**

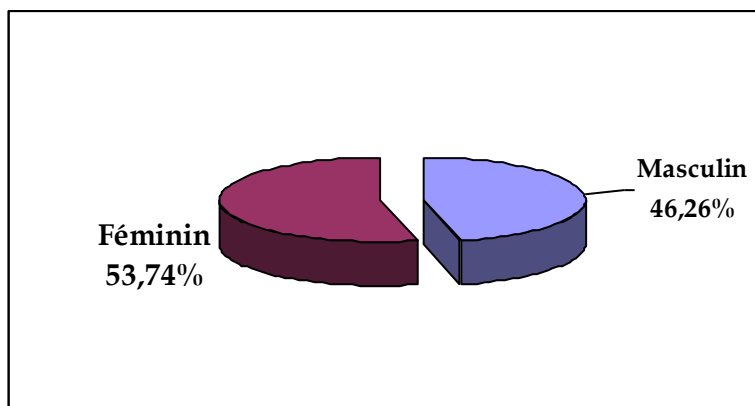
3-6-3-2-Répartition de la tuberculose digestive selon le sexe :

**Tableau n°32 : Répartition de la tuberculose digestive selon le sexe :**

Sexe / Année	Masculin		Féminin		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
<b>2002</b>	26	<b>26,26%</b>	18	<b>15,65%</b>	44	<b>20,56%</b>
<b>2003</b>	17	<b>17,17%</b>	12	<b>10,43%</b>	29	<b>13,55%</b>
<b>2004</b>	10	<b>10,10%</b>	18	<b>15,65%</b>	28	<b>13,08%</b>
<b>2005</b>	16	<b>16,16%</b>	24	<b>20,87%</b>	40	<b>18,69%</b>
<b>2006</b>	12	<b>12,12%</b>	12	<b>10,43%</b>	24	<b>11,21%</b>
<b>2007</b>	11	<b>11,11%</b>	15	<b>13,04%</b>	26	<b>12,15%</b>
<b>2008</b>	7	<b>7,07%</b>	16	<b>13,91%</b>	23	<b>10,75%</b>
<b>Total</b>	<b>99</b>	<b>100%</b>	<b>115</b>	<b>100%</b>	<b>214</b>	<b>100%</b>

La tuberculose digestive touche plus le sexe féminin (53.74%) que le sexe masculin (46.26%). Le sexe ratio est de 1.1.

La figure suivante nous schématise cette répartition :



**Figure 36 : Répartition de la tuberculose digestive selon le sexe**

3-6-3-3-Répartition de la tuberculose digestive selon l'origine du malade :

**Tableau n°33 : Répartition de la tuberculose digestive selon l'origine du malade :**

Année Milieu	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
	<b>Urbain</b>	31	18	17	25	15	16	15	<b>137</b>
<b>Rural</b>	13	11	11	15	9	10	8	<b>77</b>	<b>35,98%</b>
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>29</b>	<b>28</b>	<b>40</b>	<b>24</b>	<b>26</b>	<b>23</b>	<b>214</b>	<b>100%</b>

Les citadins sont plus touchés par la tuberculose digestive avec un taux de 64.02%, contre 35.98% des ruraux.

La figure suivante nous schématise cette répartition :

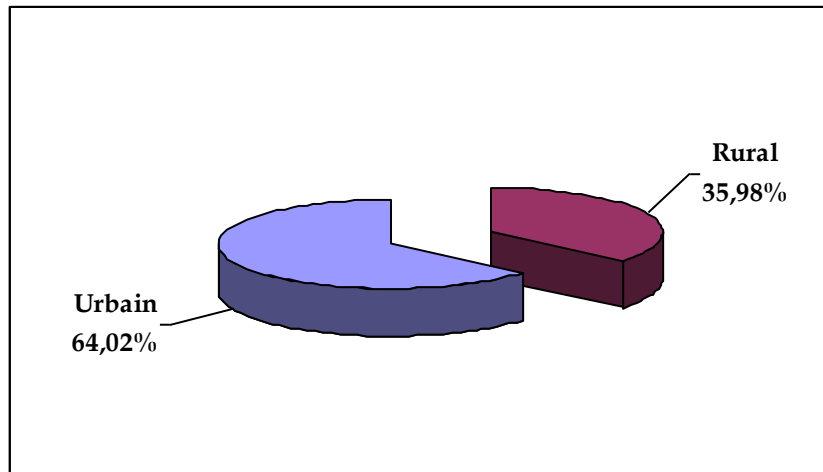


Figure 37 : Répartition de la tuberculose digestive selon l'origine des malades

#### 3-6-4-Tuberculose ostéo-articulaire :

La tuberculose ostéo-articulaire occupe la quatrième place par ordre de fréquence. Nous avons relevé 95 cas, ce qui représente 4.47% de la TEP et 1.60 de la tuberculose toutes formes.

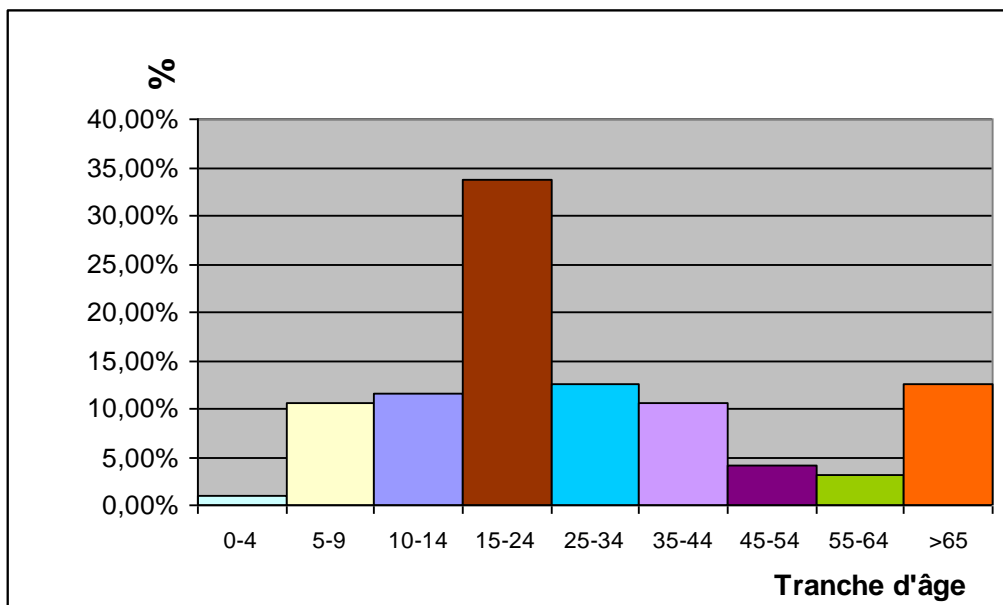
3-6-4-1-Répartition de la tuberculose ostéo-articulaire par tranche d'âge :

**Tableau n°34 : Répartition de la tuberculose ostéo-articulaire par tranche d'âge :**

Année / Age	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
								Nbre	%
0-4	0	0	0	0	1	0	0	<b>1</b>	1,05%
5-9	2	0	2	4	0	1	1	<b>10</b>	10,53%
10-14	1	1	2	4	1	1	1	<b>11</b>	11,58%
15-24	4	9	7	7	2	1	2	<b>32</b>	33,68%
25-34	0	3	3	2	2	2	0	<b>12</b>	12,63%
35-44	1	4	0	2	1	2	0	<b>10</b>	10,53%
45-54	0	0	0	0	2	0	2	<b>4</b>	4,21%
55-64	0	0	0	0	2	0	1	<b>3</b>	3,16%
>65	1	2	1	1	1	3	3	<b>12</b>	12,63%
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>19</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>95</b>	<b>100%</b>

La tuberculose ostéo-articulaire existe surtout dans la tranche d'âge comprise entre 15 et 44 ans. Soit 56.84% des cas. Les enfants de moins de 14 ans sont touchés dans 23.16% des cas. Les malades ayant plus de 45 ans représentent 20% de l'atteinte ostéo-articulaire de la tuberculose.

Ceci est schématisé par la figure suivante :



**Figure 38 : Répartition de la tuberculose ostéo-articulaire par tranche d'âge**

3-6-4-2-Répartition de la tuberculose ostéo-articulaire selon le sexe :

**Tableau n°35 : Répartition de la tuberculose ostéo-articulaire selon le sexe :**

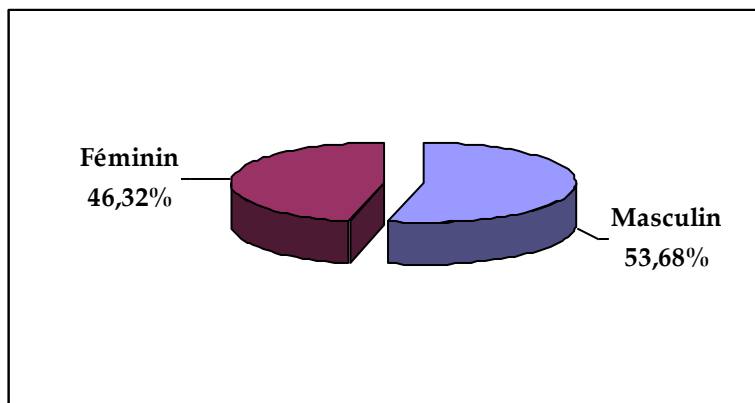
Sexe / Année	Masculin		Féminin		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
<b>2002</b>	5	<b>9,80%</b>	4	<b>9,09%</b>	9	<b>9,47%</b>
<b>2003</b>	12	<b>23,53%</b>	7	<b>15,91%</b>	19	<b>20,00%</b>
<b>2004</b>	7	<b>13,73%</b>	8	<b>18,18%</b>	15	<b>15,79%</b>
<b>2005</b>	12	<b>23,53%</b>	8	<b>18,18%</b>	20	<b>21,05%</b>
<b>2006</b>	7	<b>13,73%</b>	5	<b>11,36%</b>	12	<b>12,63%</b>
<b>2007</b>	4	<b>7,84%</b>	6	<b>13,64%</b>	10	<b>10,53%</b>
<b>2008</b>	4	<b>7,84%</b>	6	<b>13,64%</b>	10	<b>10,53%</b>
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>	<b>44</b>	<b>100%</b>	<b>95</b>	<b>100%</b>

La tuberculose ostéo-articulaire touche les deux sexes, mais avec une légère prédominance masculine.

53.68% sont de sexe masculin et 46.32% sont de sexe féminin.

Le sexe ratio est de 1.1.

La figure suivante nous schématise cette répartition :



**Figure 39 : Répartition de la tuberculose ostéo-articulaire selon le sexe**

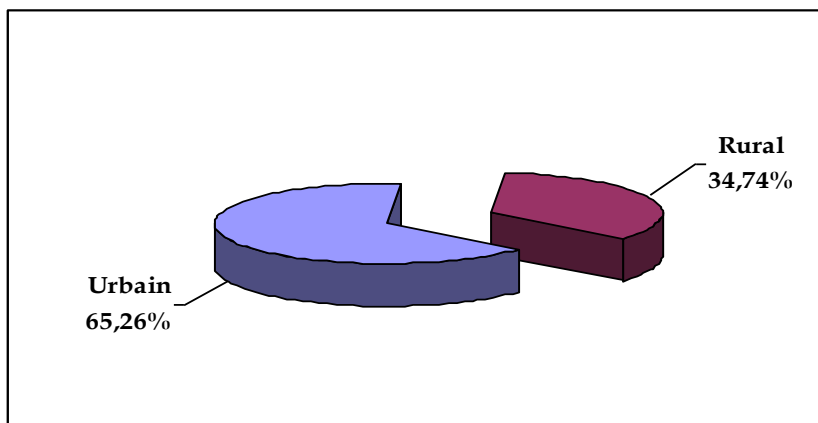
3-6-4-3-Répartition de la tuberculose ostéo-articulaire selon l'origine du malade :

**Tableau n°36 : Répartition de la tuberculose Ostéo-articulaire selon l'origine du malade :**

Année Milieu	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
	<b>Urbain</b>	5	10	11	15	8	7	6	<b>62</b>
<b>Rural</b>	4	9	4	5	4	3	4	<b>33</b>	<b>34,74%</b>
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>19</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>95</b>	<b>100%</b>

Les citadins sont plus touchés par la tuberculose ostéo-articulaire (65.26%) que les ruraux (34.47%).

La figure suivante nous schématise cette répartition :



**Figure 40 : Répartition de la tuberculose ostéo-articulaire selon l'origine des malades**

#### **3-6-5-Tuberculose urogénitale :**

La tuberculose urogénitale occupe la sixième place par ordre de fréquence. Elle représente 1.98% de la TEP.

Les malades ont consultés pour une symptomatologie urinaire et / ou génitale surtout la stérilité secondaire due à la localisation du bacille tuberculeux au niveau des organes génitaux.

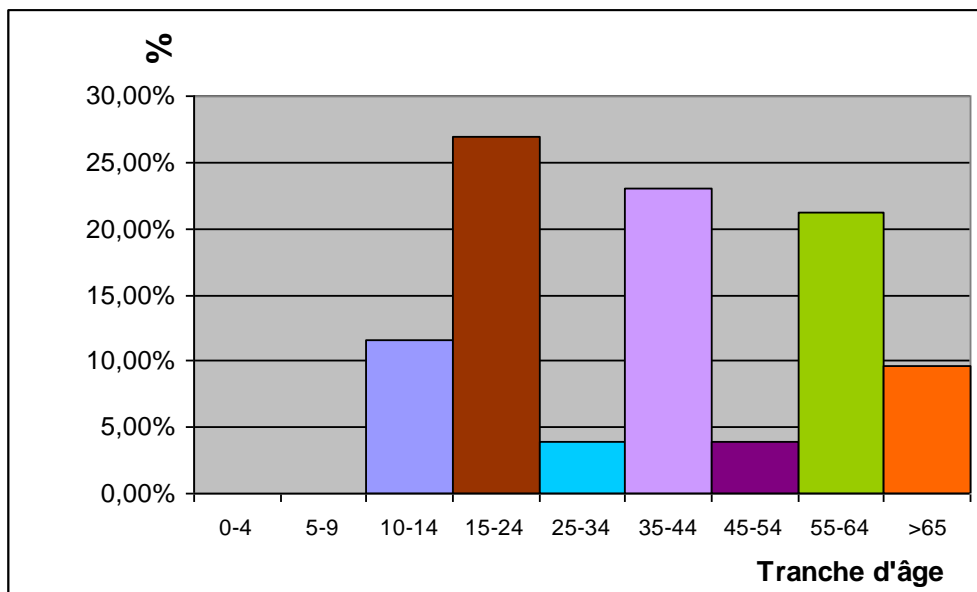
3-6-5-1-Répartition de la tuberculose urogénitale par tranche d'âge :

**Tableau n°37 : Répartition de la tuberculose uro-génitale par tranche d'âge :**

Année / Age	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
								Nbre	%
0-4								<b>0</b>	0,00%
5-9	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0,00%
10-14	1	0	2	2	0	1	0	<b>6</b>	11,54%
15-24	4	2	2	1	2	2	1	<b>14</b>	26,92%
25-34	0	0	0	0	0	2	0	<b>2</b>	3,85%
35-44	2	3	0	2	1	2	2	<b>12</b>	23,08%
55-64	0	0	0	0	0	10	1	<b>11</b>	21,15%
>65	1	0	2	0	1	0	1	<b>5</b>	9,62%
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>18</b>	<b>6</b>	<b>52</b>	<b>100%</b>

Les tranches d'âge les plus touchées par la tuberculose urogénitale sont celles comprises entre 15-24 ans (26.92%), 35-44 ans (23.0) et 55-64 ans (21.15%).les de moins de 14 ans sont touchés dans 11.54% des cas seulement. Les malades ayant plus de 65 ans représentent 9.62%.

Ceci est schématisé par la figure suivante :



**Figure 41 : Répartition de la tuberculose urogénitale par tranche d'âge**

3-6-5-2-Répartition de la tuberculose urogénitale selon le sexe :

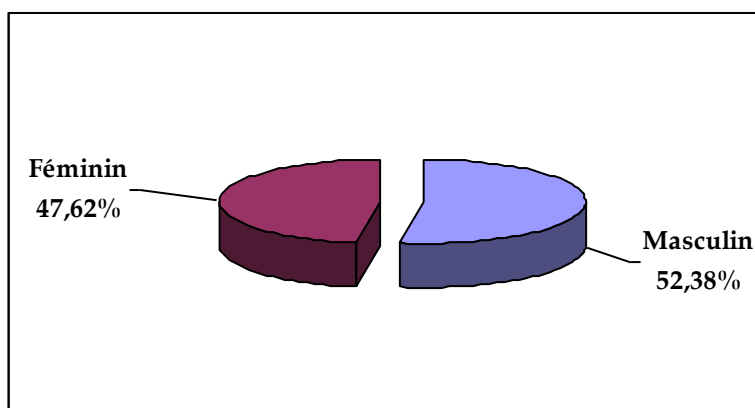
**Tableau n°38 : Répartition de tuberculose uro-génitale selon le sexe :**

Sexe / Année	Masculin		Féminin		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
<b>2002</b>	3	13,64%	5	25,00%	8	19,05%
<b>2003</b>	3	13,64%	2	10,00%	5	11,90%
<b>2004</b>	2	9,09%	4	20,00%	6	14,29%
<b>2005</b>	3	13,64%	2	10,00%	5	11,90%
<b>2006</b>	2	9,09%	2	10,00%	4	9,52%
<b>2007</b>	5	22,73%	3	15,00%	8	19,05%
<b>2008</b>	4	18,18%	2	10,00%	6	14,29%
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100%</b>	<b>20</b>	<b>100%</b>	<b>42</b>	<b>100%</b>

La tuberculose urogénitale touche les deux sexes avec une légère prédominance masculine. 52,38% sont des hommes et 47,62% sont des femmes.

Le sexe ratio est de : 1.09.

Ceci est schématisé par la figure suivante :



**Figure 42 : Répartition de la tuberculose urogénitale selon le sexe**

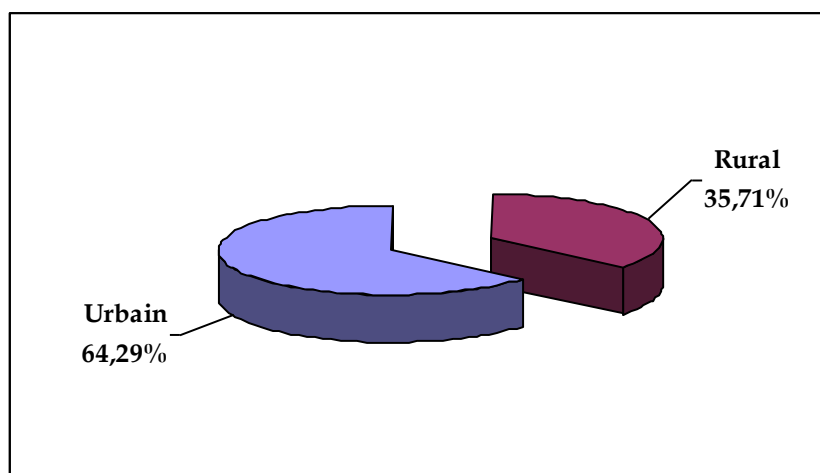
3-6-5-3-Répartition de la tuberculose urogénitale selon l'origine du malade :

**Tableau n°39 : Répartition de la tuberculose uro-génitale selon l'origine du malade :**

Année Milieu	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
<b>Urbain</b>	6	3	4	2	3	5	4	27	64,29%
<b>Rural</b>	2	2	2	3	1	3	2	15	35,71%
<b>Total</b>	8	5	6	5	4	8	6	42	100%

Les malades d'origine urbaine représentent 64.29%, alors que les ruraux ne représentent que 35.71% de l'ensemble des malades présentant une tuberculose urogénitale.

La figure suivante nous schématise cette répartition :



**Figure 43 : Répartition de la tuberculose urogénitale selon l'origine du malade**

### **3-7-Prise en charge thérapeutique des malades :**

Pour le malade tuberculeux, le traitement est surtout ambulatoire, avec une surveillance étroite par le personnel médical essentiellement à la phase d'attaque. Parfois et devant certains problèmes, l'hospitalisation s'avère nécessaire.

Pour les malades pris en charge par le CDST de Tétouan, l'hospitalisation si elle est nécessaire, se fait au sein de l'hôpital Benkarich qui dispose de 212 lits et qui est dirigé par deux médecins phthisiologues.

L'hospitalisation a été indispensable pour :

- Les malades présentant des lésions étendues bacillifères ou pas.
- Les formes graves de la tuberculose.
- Les malades ayant une difficulté d'accès aux formations sanitaires.

- Les malades ayant une ou plusieurs maladies associées à la tuberculose, à savoir : le diabète, l'HTA, une maladie cardiaque...
- Investigations complémentaires à visée diagnostique.
- Les rechutes.
- Les échecs.
- Les cas sociaux et les prisonniers.
- La mauvaise observance du traitement.
- Les complications liées à la tuberculose ou au traitement.

Cette hospitalisation permet :

- Une surveillance de près des cas tuberculeux graves.
- Une prise régulière des médicaments.
- Une prise en charge des cas présentant des toxicités médicamenteuses majeures.

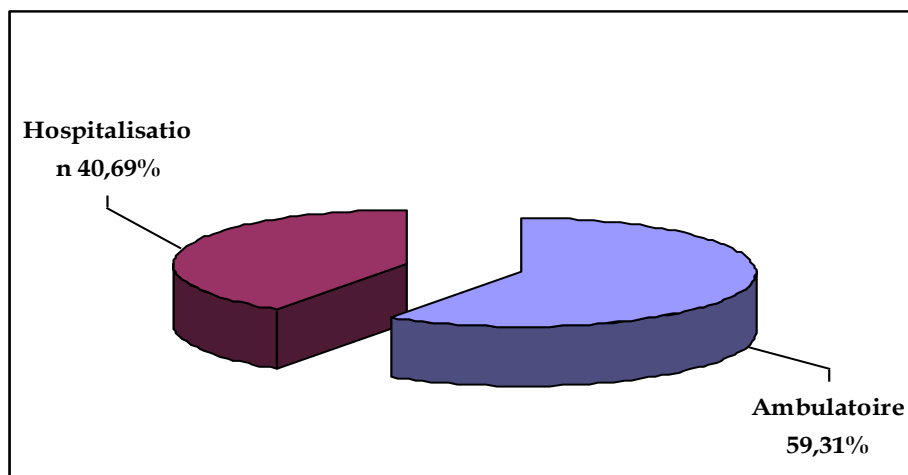
**3-7-1-Prise en charge de la tuberculose toute forme :**

**Tableau n°40 : Prise en charge de la tuberculose toute forme :**

<b>Année</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Ambulatoire</b>	<b>%</b>	<b>Hospitalisation</b>	<b>%</b>
2002	876	521	<b>59,47%</b>	355	<b>40,53%</b>
2003	877	527	<b>60,09%</b>	350	<b>39,91%</b>
2004	884	524	<b>59,28%</b>	360	<b>40,72%</b>
2005	896	521	<b>58,15%</b>	375	<b>41,85%</b>
2006	850	483	<b>56,82%</b>	367	<b>43,18%</b>
2007	808	490	<b>60,64%</b>	318	<b>39,36%</b>
2008	725	443	<b>61,10%</b>	282	<b>38,90%</b>
<b>Total</b>	<b>5 916</b>	<b>3 509</b>	<b>100%</b>	<b>2 407</b>	<b>100%</b>

Les malades traités en ambulatoire représentent 59.31% des cas, contre 40.69% des malades hospitalisés.

Ceci est schématisé par la figure suivante :



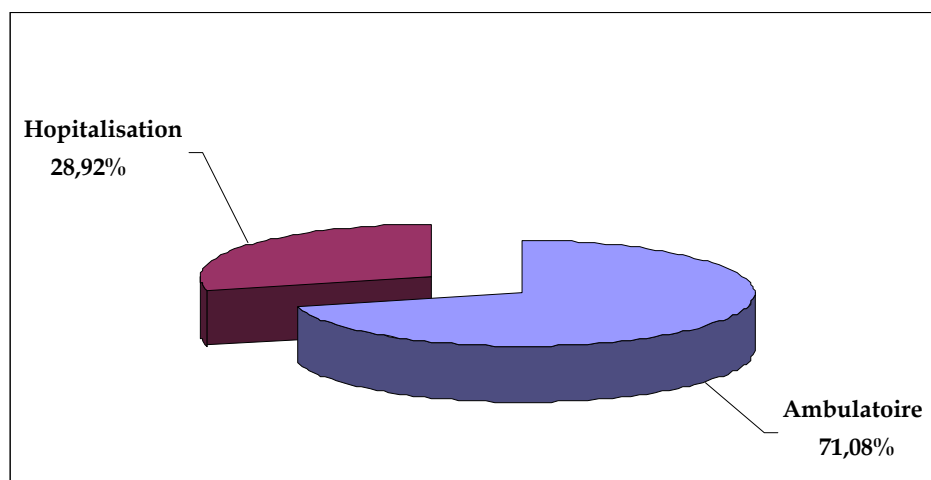
**Figure 44 : Lieu de la prise en charge de la tuberculose toute forme**

**3-7-2-Prise en charge de la tuberculose pulmonaire :**

**Tableau n° 41 : prise en charge de la tuberculose pulmonaire :**

Année	Nombre de cas	Ambulatoire	%	Hospitalisation	%
2002	549	398	<b>72,50%</b>	151	<b>27,50%</b>
2003	557	401	<b>71,99%</b>	156	<b>28,01%</b>
2004	560	399	<b>71,25%</b>	161	<b>28,75%</b>
2005	556	384	<b>69,06%</b>	172	<b>30,94%</b>
2006	520	349	<b>67,12%</b>	171	<b>32,88%</b>
2007	482	365	<b>75,73%</b>	117	<b>24,27%</b>
2008	455	319	<b>70,11%</b>	136	<b>29,89%</b>
<b>Total</b>	<b>3 679</b>	<b>2 615</b>	<b>100%</b>	<b>1 064</b>	<b>100%</b>

71.08% des malades ayant la TP sont traités en ambulatoire, et 28.92% avaient séjournés à l'hôpital pour des durées plus ou moins longues.



**Figure 45 : Répartition par lieu de prise en charge de la TP**

**3-7-3-Prise en charge de la tuberculose extra- pulmonaire :**

Pour les malades présentant la tuberculose extra pulmonaire, leur prise en charge est la suivante :

**Tableau n°42 : Prise en charge de la tuberculose extra-pulmonaire :**

<b>Année</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Ambulatoire</b>	<b>%</b>	<b>Hospitalisation</b>	<b>%</b>
2002	327	123	<b>37,61%</b>	204	<b>62,39%</b>
2003	320	126	<b>39,38%</b>	194	<b>60,63%</b>
2004	324	125	<b>38,58%</b>	199	<b>61,42%</b>
2005	340	137	<b>40,29%</b>	203	<b>59,71%</b>
2006	330	134	<b>40,61%</b>	196	<b>59,39%</b>
2007	326	125	<b>38,34%</b>	201	<b>61,66%</b>
2008	270	124	<b>45,93%</b>	146	<b>54,07%</b>
<b>Total</b>	<b>2 237</b>	<b>894</b>	<b>100%</b>	<b>1 343</b>	<b>100%</b>

Pour cette forme les malades hospitalisés représentent 60.04% de l'ensemble. Ce pourcentage est beaucoup plus important dans certaines localisations surtout pleurales, péritonéales et péricardiques.

Ceci est schématisé par la figure suivante :

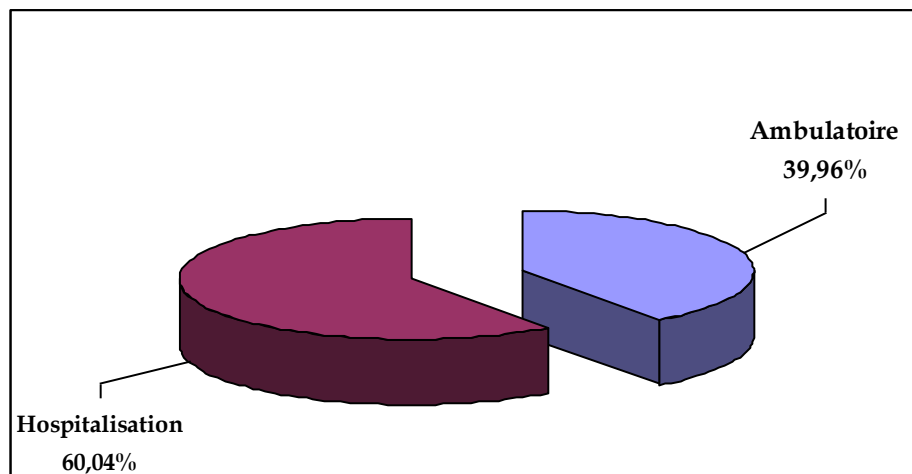


Figure 46 : Répartition de la TEP par lieu de prise en charge

### 3-8-Devenir des malades sous traitement :

#### 3-8-1-Définition :

Chaque malade pris en charge a bénéficié de plusieurs contrôles cliniques, radiologiques et biologiques depuis le début du traitement jusqu'à son arrêt.

Les résultats du traitement sont soit :

- **Guérison** : Un sujet est considéré guéri lorsqu'il a terminé son traitement et ayant donné deux frottis négatifs, le premier à la fin du 4<sup>ème</sup> mois et le second à la fin de la cure. La guérison ne concerne que les TPM<sub>+</sub>.
- **Traitement achevé** : C'est l'arrêt du traitement par le médecin traitant après une cure suffisante sans contrôle bactériologique ou avec un seul contrôle bactériologique négatif à la fin du 4<sup>ème</sup> mois.

- **Succès thérapeutique** : C'est un sujet guéri avec traitement achevé.
- **Transfert** : Malade quittant sa formation sanitaire d'origine où il a été déclaré comme nouveau cas, vers une autre formation pour la poursuite de la prise en charge et dont les résultats ne sont pas connus.
- **Echec thérapeutique** : Patient dont l'examen bactériologique des expectorations reste positif tout au long du traitement jusqu'au cinquième ou sixième mois, ou redevient positif aux mêmes échéances après une négativation transitoire. Ou patient qui a interrompu son traitement pour 2 mois au minimum
- **Décès du malade** : Patient décédé pendant le traitement, quelque soit la cause du décès.
- **Perdus de vue** : ce sont des patients qui ont interrompu leur traitement et qui n'ont plus été revus par les services de santé au terme de la période normale de leur traitement.
- **Rechutes** : ce sont des malades qui ont été traitées antérieurement pour la tuberculose pendant une durée suffisante puis, déclaré guéri et qui a développé de nouveau une tuberculose active généralement à frottis positif.

**3-8-2-Résultats du traitement :**

**Tableau n°43 : Résultats du traitement des nouveaux cas en 2002 :**

Devenir des malades	Tuberculose Pulmonaire		TEP	Total
	TPM +	TPM <sub>0</sub>		
<b>Nouveau cas</b>	467	82	327	876
<b>Guéris</b>	325	0	0	325
<b>Traitement Achevé</b>	63	72	294	429
<b>Transféré</b>	28	5	13	46
<b>Perdus de vue</b>	34	3	13	50
<b>Echecs</b>	6	0	1	7
<b>Décès</b>	10	2	3	15
<b>Autres</b>	1	0	3	4
<b>Total</b>	<b>467</b>	<b>82</b>	<b>327</b>	<b>876</b>

**Tableau n°44 : Résultats du traitement des nouveaux cas en 2003 :**

Devenir des malades	Tuberculose Pulmonaire		TEP	Total
	TPM +	TPM <sub>0</sub>		
<b>Nouveau cas</b>	477	80	320	<b>877</b>
<b>Guéris</b>	336	0	0	<b>336</b>
<b>Traitement Achevé</b>	62	72	286	<b>420</b>
<b>Transféré</b>	29	3	11	<b>43</b>
<b>Perdus de vue</b>	35	2	12	<b>49</b>
<b>Echecs</b>	7	0	0	<b>7</b>
<b>Décès</b>	6	3	10	<b>19</b>
<b>Autres</b>	2	0	1	<b>3</b>
<b>Total</b>	<b>477</b>	<b>80</b>	<b>320</b>	<b>877</b>

**Tableau n°45 : Résultats du traitement des nouveaux cas en 2004 :**

Devenir des malades	Tuberculose Pulmonaire		TEP	Total
	TPM +	TPM <sub>0</sub>		
<b>Nouveau cas</b>	453	107	324	<b>884</b>
<b>Guéris</b>	311	0	0	<b>311</b>
<b>Traitement Achevé</b>	62	98	291	<b>451</b>
<b>Transféré</b>	30	4	15	<b>49</b>
<b>Perdus de vue</b>	33	3	11	<b>47</b>
<b>Echecs</b>	9	0	0	<b>9</b>
<b>Décès</b>	7	2	7	<b>16</b>
<b>Autres</b>	1	0	0	<b>1</b>
<b>Total</b>	<b>453</b>	<b>107</b>	<b>324</b>	<b>884</b>

**Tableau n°46 : Résultats du traitement des nouveaux cas en 2005**

Devenir des malades	Tuberculose Pulmonaire		TEP	Total
	TPM +	TPM <sub>0</sub>		
<b>Nouveau cas</b>	470	86	340	<b>896</b>
<b>Guéris</b>	322	0	0	<b>322</b>
<b>Traitement Achevé</b>	65	82	313	<b>460</b>
<b>Transféré</b>	29	4	13	<b>46</b>
<b>Perdus de vue</b>	42	0	10	<b>52</b>
<b>Echecs</b>	5	0	0	<b>5</b>
<b>Décès</b>	7	0	4	<b>11</b>
<b>Autres</b>	0	0	0	<b>0</b>
<b>Total</b>	<b>470</b>	<b>86</b>	<b>340</b>	<b>896</b>

**Tableau n°47 : Résultats du traitement des nouveaux cas en 2006 :**

<b>Devenir des malades</b>	<b>Tuberculose Pulmonaire</b>		<b>TEP</b>	<b>Total</b>
	<b>TPM +</b>	<b>TPM<sub>0</sub></b>		
<b>Nouveau cas</b>	492	28	330	850
<b>Guéris</b>	356	0	0	356
<b>Traitement Achevé</b>	58	20	306	384
<b>Transféré</b>	36	5	7	48
<b>Perdus de vue</b>	25	3	11	39
<b>Echecs</b>	7	0	1	8
<b>Décès</b>	10	0	5	15
<b>Autres</b>	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>492</b>	<b>28</b>	<b>330</b>	<b>850</b>

**Tableau n°48 : Résultats du traitement des nouveaux cas en 2007 :**

Devenir des malades	Tuberculose Pulmonaire		TEP	Total
	TPM +	TPM <sub>0</sub>		
<b>Nouveau cas</b>	447	35	326	<b>808</b>
<b>Guéris</b>	317	0	0	<b>317</b>
<b>Traitement Achevé</b>	60	32	297	<b>389</b>
<b>Transféré</b>	33	0	8	<b>41</b>
<b>Perdus de vue</b>	26	2	16	<b>44</b>
<b>Echecs</b>	6	0	0	<b>6</b>
<b>Décès</b>	5	1	4	<b>10</b>
<b>Autres</b>	0	0	1	<b>1</b>
<b>Total</b>	<b>447</b>	<b>35</b>	<b>326</b>	<b>808</b>

Le tableau suivant nous montre le devenir de nos malades durant six ans (2002-2007) :

**Tableau n°49: Devenir des malades :**

Année / Régime	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Total	
							Nombre	%
<b>Nouveau cas</b>	325	336	311	322	356	317	<b>1 967</b>	<b>37,89%</b>
<b>Guéris</b>	429	420	451	460	384	389	<b>2 533</b>	<b>48,80%</b>
<b>Traitement Achevé</b>	46	43	49	46	48	41	<b>273</b>	<b>5,26%</b>
<b>Transféré</b>	50	49	47	52	39	44	<b>281</b>	<b>5,41%</b>
<b>Perdus de vue</b>	7	7	9	5	8	6	<b>42</b>	<b>0,81%</b>
<b>Echecs</b>	15	19	16	11	15	10	<b>86</b>	<b>1,66%</b>
<b>Décès</b>	4	3	1	0	0	1	<b>9</b>	<b>0,17%</b>
<b>Autres</b>	<b>876</b>	<b>877</b>	<b>884</b>	<b>896</b>	<b>850</b>	<b>808</b>	<b>5 191</b>	<b>100%</b>
<b>Total</b>	<b>876</b>	<b>877</b>	<b>884</b>	<b>896</b>	<b>850</b>	<b>808</b>	<b>5 191</b>	<b>100%</b>

▪ **Succès thérapeutique :**

4500 des malades ayant suivi le traitement jusqu'à la fin ont été guéris, et ils ont réalisés un succès thérapeutique de 86.69%.

▪ **Perdus de vue :**

281 des malades ont abandonné le traitement ou ont été perdus de vue. C'est un nombre important (ceci favorise l'endémicité de la tuberculose à Tétouan et au niveau national).

▪ **Transfert :**

273 ont été transférés vers un d'autres centres.

▪ **Echec :**

Au CDST de Tétouan, le taux d'échec est de 0.81%.

Ces échecs thérapeutiques peuvent être dus à une irrégularité de prise de médicaments, cette cause peut être évitée par l'éducation sanitaire du malade.

D'autres causes sont incriminées telles que : l'indiscipline des malades, la résistance initiale aux médicaments...

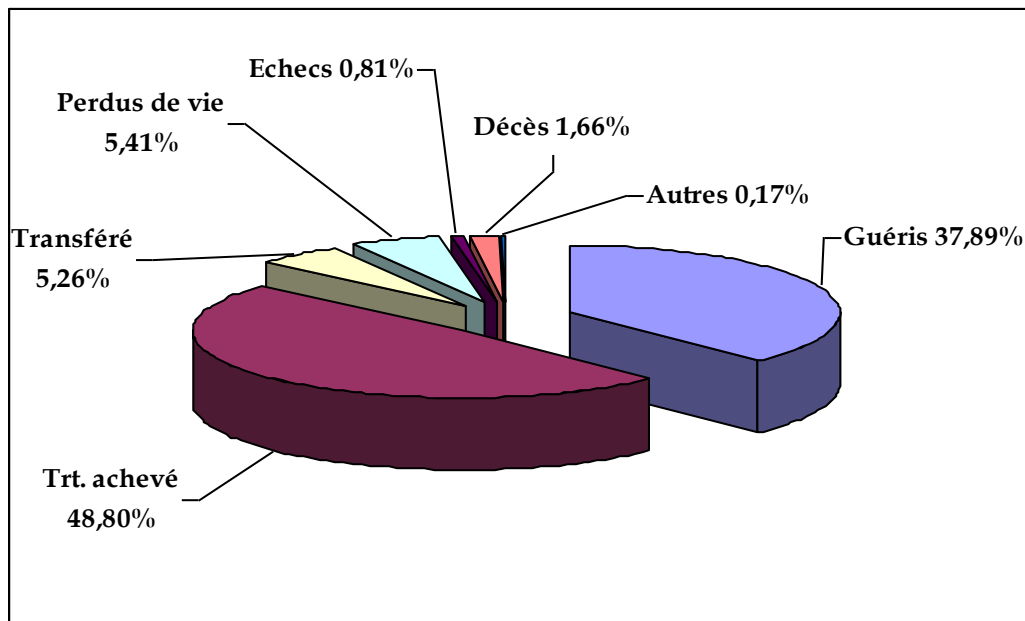
▪ **Décès :**

Bien que le taux de décès du à la tuberculose ne soit pas un bon indicateur pour juger de l'ampleur du problème lié à cette maladie, il permet néanmoins d'éclairer sur les problèmes inhérentes au diagnostic et à la conduite du traitement.

Ces décès sont dus surtout à une absence ou à un retard de diagnostic de la maladie ou à l'inefficacité du traitement.

D'après notre étude nous avons relevé 86 décès soit un taux de 1.66%.

Ces données sont schématisées par la figure suivante :



**Figure 47 : Devenir des nouveaux cas après traitement**

**Tableau n°50 : Les cas de rechutes déclarés par forme au niveau du CDST De Tétouan :**

Forme / Année	TPM+	Autres	Total	Taux de rechutes%
<b>2002</b>	53	8	<b>61</b>	<b>13,65%</b>
<b>2003</b>	74	10	<b>84</b>	<b>18,79%</b>
<b>2004</b>	56	9	<b>65</b>	<b>14,54%</b>
<b>2005</b>	72	8	<b>80</b>	<b>17,90%</b>
<b>2006</b>	71	12	<b>83</b>	<b>18,57%</b>
<b>2007</b>	69	5	<b>74</b>	<b>16,55%</b>
<b>Total</b>	<b>395</b>	<b>52</b>	<b>447</b>	<b>16,66%</b>

La forme la plus fréquente des rechutes est la tuberculose pulmonaire à microscopie positive, elle représente 88.36% des cas.

Le taux de rechutes durant ces 6 dernières années est en moyenne de 16.66%.

**Tableau n°51 : Les cas de rechutes déclarés par sexe et forme au niveau du C.D.S.T. De Tétouan :**

Forme / Année	TPM+		Autres		Total		Total
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	
<b>2002</b>	43	10	5	3	<b>48</b>	<b>13</b>	<b>61</b>
<b>2003</b>	54	20	4	6	<b>58</b>	<b>26</b>	<b>84</b>
<b>2004</b>	45	11	3	6	<b>48</b>	<b>17</b>	<b>65</b>
<b>2005</b>	58	14	5	3	<b>63</b>	<b>17</b>	<b>80</b>
<b>2006</b>	56	15	5	7	<b>61</b>	<b>22</b>	<b>83</b>
<b>2007</b>	58	11	4	1	<b>62</b>	<b>12</b>	<b>74</b>
<b>Total</b>	<b>314</b>	<b>81</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>340</b>	<b>107</b>	<b>447</b>

Dans notre série d'étude, les hommes sont les plus touchés par les rechutes avec un taux de 76.06%, contre les femmes qui représentent 23.93% des cas.

Le sexe ratio est de 3.17%.

Ces données sont schématisées par la figure suivante :

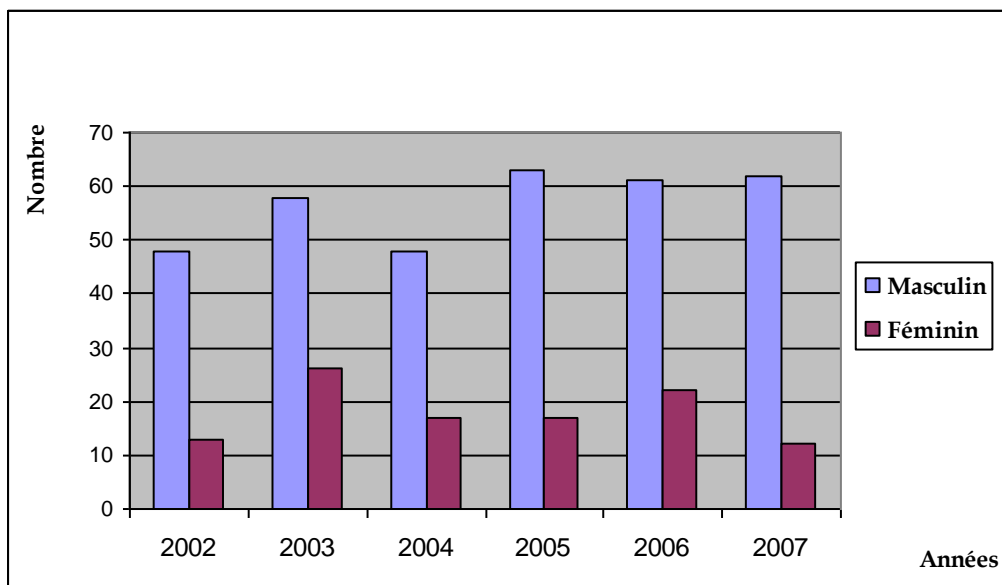


Figure 48 : Cas de rechutes déclarées par sexe au CDST de Tétouan

### 3-8-3-Taux de conversion bactériologique :

C'est la négativation de l'examen bactériologique des expectorations à la fin du deuxième mois de traitement des cas de TPM<sub>+</sub>.

Le taux de conversion bactériologique est le rapport des cas dont l'examen des expectorations est négatif à la fin de la phase initiale du traitement sur le total des cas de TPM<sub>+</sub> sous traitement.

**Tableau n°52 : Taux de conversion bactériologique au niveau du C.D.S.T. de Tétouan :**

<b>Année</b>	<b>Nombre total de nouveaux cas de TPM+</b>	<b>Nombre total de TPM+ négatifs du 2ème mois</b>	<b>Taux de conversion Bactériologique</b>
<b>2002</b>	467	434	<b>92,93%</b>
<b>2003</b>	477	370	<b>77,57%</b>
<b>2004</b>	453	443	<b>97,79%</b>
<b>2005</b>	470	444	<b>94,47%</b>
<b>2006</b>	492	473	<b>96,14%</b>
<b>2007</b>	447	428	<b>95,75%</b>
<b>Total</b>	<b>2 806</b>	<b>2 592</b>	<b>92,37%</b>

Dans notre série, on a relevé que la moyenne des taux de conversion bactériologique durant ces sept dernières années est de 92.37%.

*DISCUSSIONS*  
*ET*  
*RECOMMANDATIONS*

- Nous constatons d'après notre étude, que l'incidence de la tuberculose à la wilaya de Tétouan a reconnu une baisse importante durant les sept dernières années, elle est passée de 144.04 nouveaux cas pour 100000 habitants en 2002 à 111.03 cas pour 100000 habitants en 2008. Cependant, cette incidence reste élevée par rapport à la moyenne nationale qui est de 80.8 nouveaux cas pour 100000 habitants en 2008.
- La couverture vaccinale par le BCG à la ville de Tétouan est passée de 98.02% en 2002 à 89.42% en 2008.
- La tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 15 et 44 ans avec un taux de 68.13%.
- Le sexe masculin est plus touché que le sexe féminin.
- La tuberculose est plus répandue en milieu urbain avec un taux de 73.23% qu'en milieu rural.
- L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente avec 3678 cas, soit un taux de 62.18% dont la TPM<sub>+</sub> qui est représentée par 3232 cas, soit un taux de 87.85%.
- La primo-infection tuberculeuse touche 114 cas soit 1.93% de la tuberculose toutes formes.
- La tuberculose extra-pulmonaire se trouve dans 2123 des cas, soit un taux de 35.90%.
- 40.69% des malades ont été hospitalisés, dont 44.20% de TP et 56.8% de TEP.
- Pour le devenir des malades on a constaté que :
  - ✓ Le taux moyen de succès thérapeutique est de 86.89%.
  - ✓ Les malades qui ont été perdus de vue représentent 5.41%.

- ✓ Le taux moyen d'échec est de 0.81%.
  - ✓ Il y a eu 86 décès soit un taux de 1.66%.
  - ✓ 447 des malades ont fait des rechutes, soit un taux de 16.66%.
  - ✓ Les transferts vers d'autres centres représentent 5.26% de l'ensemble des malades.
- Le nombre de nouveaux cas de tuberculose au Maroc (25562) et surtout à la ville de Tétouan (808) qui ont été enregistrés en 2007 reste relativement bas par rapport à de nombreux pays ; à savoir : l'Inde (2 millions), la Chine (1,3 million), l'Indonésie (530 000), le Nigeria (460 000) et l'Afrique du Sud (460 000). Cependant il est toujours élevé en comparaison avec le nombre enregistré en France (5439) et dans d'autres pays développés.
  - Ainsi, nous constatons que malgré les efforts fournis par les professionnels de santé pour appliquer le programme national de lutte antituberculeuse, la circulation du bacille entre la population de la région reste inquiétante.
  - L'amélioration de la situation épidémiologique de la tuberculose au niveau de la province de Tétouan nécessite certaines mesures utiles, véhiculées dans le sens d'améliorer la qualité de vie de la population et des services sanitaires, à savoir:
    - Lutte contre les habitats insalubres et les conditions de vie précaire.
    - Favorisation de l'accès au centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires surtout pour la population rurale.
    - Elaboration des programmes visant à sensibiliser la population vis-à-vis du problème de la tuberculose.

- Sensibilisation de la population par l'information et l'éducation sanitaire par l'accueil et le suivi permanent du malade et par la généralisation du dépistage.
- Formation de bacilloscopistes.
- Affectation de personnel qualifié pour faire fonctionner la cellule de radiologie.
- Création d'un service d'anatomopathologie.
- Supervision des activités de la L.A.T par l'augmentation du nombre du personnel médical et paramédical.

# CONCLUSION

Comme la plupart des villes du royaume, la tuberculose à la ville de Tétouan demeure un problème majeur de santé publique.

- L'évaluation du profil épidémiologique au niveau de la wilaya de Tétouan durant sept ans ; entre le début de 2002 et la fin de 2008 a concerné 5916 nouveaux cas de tuberculose, avec une incidence moyenne de 135.55 par 100000 habitants. Cette incidence est supérieure à la moyenne nationale qui est de 87.24 cas pour 100000 habitants.
- La couverture vaccinale par le BCG à la ville de Tétouan est passée de 98.02% en 2002 à 89.42% en 2008.
- La tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 15 et 44 ans avec un taux de 68.13%.
- Le sexe masculin est plus touché que le sexe féminin.
- La tuberculose est plus répandue en milieu urbain avec un taux de 73.23% qu'en milieu rural.
- L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente avec 3678 cas, soit un taux de 62.18% dont la TPM<sub>+</sub> qui est représentée par 3232 cas, soit un taux de 87.85%.
- La primo-infection tuberculeuse touche 114 cas soit 1.93% de la tuberculose toutes formes.
- La tuberculose extra-pulmonaire se trouve dans 2123 des cas, soit un taux de 35.90%.
  - ✓ L'atteinte pleurale est la plus fréquente avec un taux de 43.43% de la tuberculose extra-pulmonaire, suivie de la forme ganglionnaire avec un taux de 30%.

- ✓ La tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 15 et 44 ans avec 1359 cas étudiés soit un taux de 65.71%.
- ✓ Les deux sexes sont touchés de façon égale avec une légère prédominance masculine.
- ✓ La tuberculose extra-pulmonaire est plus répandue en milieu urbain avec un taux de 67.73% que le milieu rural.
- 40.69% des malades ont été hospitalisés, dont 44.20% de TP et 56.8% de TEP.
- Pour le devenir des malades on a constaté que :
  - ✓ Le taux moyen de succès thérapeutique est de 86.89%.
  - ✓ Les malades qui ont été perdus de vue représentent 5.41%.
  - ✓ Le taux moyen d'échec est de 0.81%.
  - ✓ Il y a eu 86 décès soit un taux de 1.66%.
  - ✓ 447 des malades ont fait des rechutes, soit un taux de 16.66%.
  - ✓ Les transferts vers d'autres centres représentent 5.26% de l'ensemble des malades.

La lutte antituberculeuse à Tétouan doit être renforcée par la création d'autres centres de prise en charge de la tuberculose, qui doivent être équipés par des laboratoires performants et en personnel spécialisé dans le dépistage, le traitement et le contrôle de la tuberculose.

# Résumés

## **Résumé**

**Titre : Profil épidémiologique de la tuberculose à Tétouan durant sept ans (2002-2008)**

**Auteur: Mlle Nada Bouqata ; Rapporteur : Pr Sekhsokh Yassine**

**Mots-clés : Epidémiologie - Tuberculose - Tétouan – Prévention.**

La tuberculose demeure un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, et en particulier dans les pays en voie de développement.

Notre travail consiste en une évaluation rétrospective du profil épidémiologique de la tuberculose sur la base de 5916 dossiers colligés au CDST de Tétouan entre le début de 2002 et la fin de 2008. Les résultats sont comme suit :

- L'incidence moyenne de la tuberculose à Tétouan est de 135.55 par 100000 habitants.
- La tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 15 et 44 ans.
- Les hommes sont plus touchés que les femmes avec un taux de 62.86%.
- La tuberculose est plus répandue en milieu urbain (73.23%.) qu'en milieu rural.
- La tuberculose pulmonaire est la localisation la plus fréquente avec un taux de 62.18%.
- 87.85% des malades ont une tuberculose pulmonaire à microscopie positive.
- La tuberculose extra-pulmonaire se trouve dans 2123 des cas, soit un taux de 35.90%.
- 40.69% des malades ont été hospitalisés, dont 44.20% de TP et 56.8% de TEP.
- Pour le devenir des malades on a constaté que :
  - ✓ 86.89% de succès thérapeutique.
  - ✓ 5.41% des malades ont été perdus de vue.
  - ✓ Le taux moyen d'échec est de 0.81%.
  - ✓ 86 décès soit un taux de 1.66%.
  - ✓ 447 des malades ont fait des rechutes, soit un taux de 16.66%.
  - ✓ Les transferts vers d'autres centres représentent 5.26% de l'ensemble des malades.
- La couverture vaccinale par le BCG à la ville de Tétouan est de 92.7%.

Les rechutes et les perdus de vue restent les principales entraves à la diminution de l'incidence de la tuberculose au niveau de la ville de Tétouan. Aussi et afin d'y remédier est- il nécessaire que la lutte antituberculeuse soit impérieusement renforcée par la création de nouveaux centres de prise en charge de la tuberculose disposant des moyens humains et matériels adaptés tels, les laboratoires équipés et performants, ainsi que le personnel suffisant spécialisé dans le dépistage, le traitement et le contrôle de la maladie.

## **Summary**

**Title: Epidemiological Profile of Tuberculosis in Tetouan in Seven Years (2002-2008).**

**By: Miss Nada bouqata; Thesis Advisor: Pr Sekhsokh Yassine.**

**Keywords: Epidemiology - Tuberculosis - Tetouan - Prevention.**

Tuberculosis remains a major public health problem across the world, in particular in developing countries.

Our work is a retrospective evaluation of the epidemiological profile on tuberculosis. This study applies to 5916 files compiled at the Specialized Tuberculosis Diagnostic Center of Tetouan from beginning 2002 to end 2008. Results analyses have shown that:

- The average incidence of tuberculosis in Tetouan is 135.55 per 100,000 inhabitants.
- The age range most affected is between 15 and 44 years.
- Men are more affected than women with a rate of 62.86%.
- Tuberculosis is more widespread in urban areas (73.23%) than in rural areas.
- Pulmonary tuberculosis (PTB) is the most frequent localization with a rate of 62.18%.
- 87.85% of patients suffer from microscopy-positive PTB.
- Extrapulmonary tuberculosis (EPTB) is found in 2123 cases, representing a rate of 35.90%.
- As far as the progression of the patients, we have noticed that:
  - √ The average rate of therapeutic success is 86.89%.
  - √ Patients with whom we have lost touch represent 5.41%.
  - √ The average rate of failure is 0.81%.
  - √ 86 cases of death with a rate of 1.66%.
  - √ 447 patients have had a relapse, which represents a rate of 16.66%.
  - √ Transfer cases to other centers represent 5.26% of all the patients.
- The bacillus Calmette-Guerin vaccination in the city of Tetouan is satisfactory with a rate of 92.7%.

Relapses and losing touch with patients remain the main hindrance to reducing tuberculosis incidence in the city of Tetouan. Thus, in order to find a solution to this problem, it is necessary that fight against tuberculosis should be enhanced by creating new centers of tuberculosis management. Such centers are supposed to have human resources and adapted equipments, such as equipped and efficient laboratories as well as sufficient staff specialized in screening, treatment and control of the disease.

## ملخص

عنوان: المظهر الوبائي لداء السل بتطوان خلال سبع سنوات (2002-2008).

المؤلف: الأنسة ندى بوقطة؛ المشرف: الأستاذ ياسين سخسوخ.

الكلمات الأساسية: الوباء - داء السل - تطوان - الوقاية.

يظل يشكل داء السل مشكلا كبيرا بالنسبة للصحة العمومية على الصعيد العالمي، لاسيما في الدول النامية. ويتضمن عملنا تقييما ارتجاعيا للمظهر الوبائي للسل بناء على 5916 ملفا تم جمعه من مركز التشخيص المتخصص للسل بتطوان ما بين بداية 2002 ونهاية 2008. وأظهر تحليل النتائج أن:

- معدل نسبة حدوث السل بتطوان بلغت 135.55 في 100000 نسمة.
- الفئة العمرية الأكثر تأثرا توجد بين 15 و 44 سنة.
- الرجال أكثر عرضة من النساء بنسبة 62.86%.
- السل أكثر انتشارا في المحيط الحضري (73.23%) منه في المحيط القروي.
- السل الرئوي متمركز بتواتر أكبر بنسبة 62.18%.
- 87.85% من المرضى يشكون من السل الرئوي ذي المجهريّة الموجبة.
- السل خارج الرئوي يمثل 2123 حالة، أي بنسبة 35.90%.
- 40.69% من المرضى تم نقلهم إلى المستشفى، منهم 44.20% يعانون من السل الرئوي و 56.8% يعانون من السل خارج الرئوي.

● بالنسبة لمآل المرضى، لاحظنا أن:

- معدل النجاح للعلاج بلغ نسبة 86.89%.
- 5.41% من المرضى تم فقد الاتصال بهم.
- معدل الفشل هو 0.81%.
- 86 حالة وفاة، أي بنسبة 1.66%.
- 447 من المرضى حصلت لهم انتكاسة، أي بنسبة 16.66%.
- حالات نقل لمراكز أخرى تمثل نسبة 5.26% من مجموع المرضى.
- تغطية لقاح عصيات "كالميت وغيران" بمدينة تطوان مرضية مع نسبة 92.7%.

إن حالات الانتكاسة وفق الاتصال بالمرضى تظل العوائق الرئيسية لتقليص نسبة حدوث السل بمدينة تطوان. لذا وبغية حل هذا المشكل، أضحي من الضروري دعم وتعزيز محاربة داء السل عبر إحداث مراكز جديدة للتكفل بالسل تكون تتوفر على موارد بشرية ومعدات مهيأة، مثل المختبرات المجهزة والمتطورة وكذا الطاقم الكافي المتخصص في الكشف والعلاج ومراقبة المرض.

# *BIBLIOGRAPHIE*

- [1] **BEH Tuberculose**  
Traitement et prévention  
Numéro spécial +bulletin épidémiologique
- [2] **Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies DELM.**  
Division des maladies respiratoires DMTO.  
Service des maladies respiratoires SMR.
- [3] **Atitar M**  
Evaluation de l'activité thérapeutique au CDST de Tetouan (2002-2005)  
Thèse de médecine. Rabat, n°302/2006.
- [4] **El Amraoui A**  
Evaluation de l'activité de la LAT à Beni Mellal de 1982 à 1985  
Thèse de médecine. Casablanca, n° 222/1988.
- [5] **Gérard Huchon**  
Tuberculoses et mycobactérioses non tuberculeuses  
EMC (France) ; maladie infectieuse, 1997 : 8-038-C-10
- [6] **[http://fr.wikipedia.org/wiki/Mycobacterium\\_tuberculosis](http://fr.wikipedia.org/wiki/Mycobacterium_tuberculosis).**
- [7] **El Idrissi S**  
Evaluation de l'activité thérapeutique au CDTMR de Meknes (2000-2006)  
Thèse de médecine. Rabat, n°312/2007.
- [8] **<http://www.textbookofbacteriology.net>.**

- [9] **Grosset J, Boisvert H, Truffot-Pernot**  
Mycobactéries  
In : Paris: Flammarion (Ed.) : 1990; 965-1017.
- [10] **Jean-Louis Herrmann**  
Bactériologie de la tuberculose et des infections à mycobactéries atypiques  
EMC (France) ; Pneumologie, 1999 : 6-019-A-34
- [11] **Joseph S, Vaichilus et Houk V**  
Lack of auramine-rhodamine florescence of runyon group IV  
Mycobacteria
- [12] <http://www.chups.jussieu.fr/POLY.Chp.12>.
- [13] **Chantal Truffot- Pernot, Emmanuelle Cambau, David Trystram et Vincent Jarlier**  
*Mycobacterium tuberculosis*  
EMC France ; Biologie clinique, 2005 : 90-05-0220.
- [14] **Arruda S, Bomfin G, Knights R, Huima-Byron T, Riley L.**  
Cloning of an *M.tuberculosis* DNA fragment associated with entry and survival inside cells.  
Science 1993; 261 : 1454-57.

- [15] **Berthet FX, Lagranderie M, Gounon P, Laurent-Winter C, Ensergueix D, Chavarot P**  
Attenuation of virulence by disruption of the *Mycobacterium tuberculosis* erp gene.  
Science 1998 ; 282 : 759-62 .
- [16] **Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C et Harris D**  
Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence.  
Nature 1998 ; 393 : 537-44.
- [17] **Sreevatsan S, Pan X, Stockbauer KE, Connell ND, Kreiswirth BN, Whittam TS**  
Restricted structural gene polymorphism in the *Mycobacterium tuberculosis* complex indicates evolutionarily recent global dissemination.  
Proc Natl Acad Sci USA 1997 ; 94 : 9869-74.
- [18] **Grosset J**  
Fréquence et gravité actuelle de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques.  
Ann Inst pateur 1993 : 196-202
- [19] **Howard WL, Maresh F, Mulleree, Yanitellisa et Woodruff Gf**  
The role of pulmonary cavitation in the developpment of bacterial resistance to streptomycin  
Am.Rev.tubec, 1949 : 59-391.

- [20] **Marrouni A**  
PEC thérapeutique des malades tuberculeux à Kser El Kebir entre 1993 et 1995.  
Thèse de médecine. Rabat 96 n°222.
- [21] **N Ait-Khaled et D Enarson**  
Tuberculose  
Manuel pour les étudiants en médecine, WHO/CDS/TB, 1999 : 99-272.
- [22] **Vincent V**  
Diagnostic de la tuberculose : nouvelles perspectives.  
Ann. Inst Pasteur, 1993 : 167-72.
- [23] **Firouzé Bani-Sadr**  
Infections à mycobactéries : tuberculose, mycobactéries atypiques  
AKOS (Traité de Médecine), 1999 :4-1090.
- [24] **Prévention et prise en charge de la tuberculose en France.**  
Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil supérieur  
d'hygiène publique de France (2002-2003).  
Rev Mal Respir. 2003 ; 20 (6) : 7S3-7S106.
- [25] **<http://www.fmp-uh2c.ac.ma/Physiopathologie>.**
- [26] **Teverre Vj, Hewith Pl, Darfa et Col**  
Detection of M.Tuberculosis by PCR amplification with pan-mycobacterium  
primers and hybridations to an M.Tuberculosis-specific probe.

- [27] **Direction Générale de la Santé**  
Maladies à déclaration obligatoires en 1994.  
Bull Epidemiol Hebd 1995 ; 40 : 177-9.
- [28] **Haury B et Salomon J**  
Les cas de tuberculose déclarés en France en 1993.  
Bull Epidémiol Hebd 1994 ; 44 : 203-20
- [29] **Nunn P, Mungai M et Nyamwaya J**  
The effect of human immunodeficiency virus type 1 on the infectiousness of tuberculosis.  
Tuber Lung Dis : 1994 ; 75 : 25-32.
- [30] **Wood Aji**  
Treatment of multidrug resistant tuberculosis.  
N Engl J Med 1993.
- [31] **<http://www.msf.fr/site.nsf/pages/tuberculosesemdr>.**
- [32] **<http://www.msf.fr/site.nsf/pages/tuberculosexdr>.**
- [33] **OMS**  
Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2009
- [34] **C. Billy et C. Perronne**  
Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte  
EMC (France) ; maladies infectieuses, 2004 : 8-038-C-30.

- [35] **Chagou M**  
Evaluation de la lutte antituberculeuse au CDTMR de Kénitra (2003-2006)  
Thèse de médecine. Rabat 2007 n°320.
- [36] **Nolte FS, Metchock B**  
Mycobacterium.  
Washington: American Society for microbiology (Ed.) : 1995; 400-37.
- [37] **L'Hadj M, Fissah A et Nafti S**  
Les nouveaux tests de diagnostic de la tuberculose  
New test for the diagnosis of tuberculosis  
Revue des Maladies Respiratoires Vol 23, N° 4-C2 - septembre 2006 : 85-7
- [38] **Levy-Frebault V**  
Méthodes rapides de détection et de diagnostic des mycobactéries : actualité et perspectives.  
Méd Mal Infect 1992 ; 22 : 391- 406.
- [39] **Carbonnelle B, Carpentier E, Bauriaud R, Castets M, Chippaux C, Danjoux MF, Gevaudan MJ, Martin C, Moinard D, Pandiani L, Poveda JD, Rio Y, Ritter MT, Samaille S, Sednaoui.P, Ulrich G.**  
Utilisation de la méthode BACTEC TB-460 pour le diagnostic bactériologique de la tuberculose. Résultats d'une étude multicentrique.  
Path Biol 1995 ; 43 : 401-6.
- [40] **Grosset J, Mouton Y :**  
Is PCR a useful tool for the diagnosis of tuberculosis in 1995?  
Tubercle and Lung Disease 1995; 76 : 186-4.

- [41] **Brock I, Munk ME, Kok-Jensen A, Andersen P**  
Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10.  
Int J Tuberc Lung Dis 2001 ; 5 : 462-7.
- [42] **CDC. Guidelines for Using the QuantiFERON®**  
TB Gold Test for Detecting *Mycobacterium tuberculosis* Infection, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention  
mmWR 2005 ; 54 (n° RR15) : 49-55.
- [43] **Herrmann JL**  
Intérêt diagnostique de la mise en évidence des réponses cellulaires B et T.  
Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 3S51-3S55.
- [44] **Pai M**  
Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review.  
Lancet Infect Dis 2004 ; 4 : 761-76.
- [45] **Guigay J**  
Intérêt diagnostique de la mesure de l'activité de l'adénosine désaminase dans la tuberculose. Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 3S44-3S50.
- [46] **Coulon JP**  
Tuberculose  
EMC (France) ; Médecine buccale, 2008 : 28-365-B-10.

- [47] **Andreu J** [Jmailto:andreu.j@hg.vhebron.es](mailto:andreu.j@hg.vhebron.es), **Cáceres J, Pallisa E et Martinez-Rodriguez M**  
Manifestations radiologiques de la tuberculose pulmonaire  
Radiologie et imagerie médicale : Cardiovasculaire - Thoracique - Cervicale  
EMC (France), 2005 : 32-390-A-20
- [48] **Direction de l'épidémiologie et des programmes sanitaires SLMR.**  
Nouveau programme national de LAT.  
Document de synthèse 1990.
- [49] **Rodriguez L.C, Vinod K-D et Wheeler J-G**  
Protective effect of B.C.G. against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis : a meta-analysis.  
Int.j.Epidemiol.1993 : 22 1154-58.
- [50] **Caulet P et Zidouni N**  
Traitement curatif de Tuberculose dans le monde.  
Rev.Pneumo.1994 : 5P.247-255.
- [51] **Yacouti H**  
Traitement anti-tuberculeux à Kénitra durant 5 années (1998-2002).
- [52] **Uffredi M-L et Grosset J**  
Données recentes sur la tuberculose  
Médecine thérapeutique 2000, vol : 39, Num : 3 : 429-33.

- [53] **Chahid M**  
Activité thérapeutique au CDST de Sefrou entre 1998 et 2003.  
Thèse de médecine 62/2005 à Rabat.
- [54] **Prettet S et Fajac C**  
Le pyrazinamide  
Rev Prat Med Gen, 1994, pp : 17-21.
- [55] **Vincent Levy-Frebault V**  
Méthodes rapides de détection et de diagnostic des mycobactéries  
Actualité et perspectives  
Med.Mal.Infect.1992.22pp : 391-466.
- [56] **<http://www.bibliotheque.refer.org/livre71/l7102>.**
- [57] **<http://www.frankpaillard.chez-alice.fr/infirmier-pharmaco-anti-tuberculeux>.**
- [58] **C.D.S.T:**  
Centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires de Tétouan.

جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنة : 2009

151 أطروحة رقم:

المظهر الوبائي لداء السل بتطوان  
خلال سبع سنوات (2002-2008).

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة : ندى بوقطة

المزادة في: 12 أبريل 1985 بتطوان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الوباء – داء السل – تطوان – الوقاية

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: أحمد عبيد

أستاذ في الأمراض الصدرية

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: زهور أوزيف

أستاذة مبرزة في العلوم الكيميائية

السيد: سعيد أقجوج

أستاذ مبرز في علم الأشعة

أعضاء

}