

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



N°Ref :.....

**Centre Universitaire Abdelhafid BOUSSOUF- Mila**

**Institut des Sciences et de la Technologie**

**Département des Sciences de la Nature et de la Vie**

**Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de**

**Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences biologiques**

**Spécialité : Biochimie appliquée**

**Thème :**

**Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux  
antituberculeux**

**Présenté par :**

- ❖ MAOUCHI Khaoula
- ❖ MOKHNACHE Youssera

**Devant le jury :**

**NOUICHI S. (MCB)**

**MENAKH M. (MCB)**

**BAKLI S. (MCB)**

**Président**

**Examineur**

**Promoteur**

**Année Universitaire : 2021/2022**

## *Remerciements*

*Nous tenons à remercier sincèrement et profondément en premier lieu le bon Dieu « ALLAH » qui nous a donné la vie, la santé et la volonté d'entamer  
Et de terminer ce mémoire.*

*Nous souhaitons adresser nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué à sa réalisation et ont permis par leur soutien et leurs conseils,  
de le mener à bien,*

*Nos remerciements les plus respectueux vont à : Notre encadreur  
Madame BAKLI Sabrina pour avoir dirigé ce travail.*

*Madame MENAKH M. pour sa gentillesse d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Madame NOUICHI Pour l'honneur qu'elle nous fait de présider le jury.*

*Par ailleurs, nous tenons également à adresser notre sincères remerciements à tous les membres du Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf-Mila  
Nous remercions vivement nos collègues et toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'aboutissement de nos travaux et à la réalisation de ce mémoire.*

**MERCI**

## *Dédicaces*

*Après avoir remercié Dieu le tout puissant Je dédie ce travail  
A ma famille, qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce  
que je suis aujourd'hui particulièrement à l'homme de ma vie, mon exemple  
éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi mon père*

*« Abdalhak »*

*A ma maman « Nadira » qui m'a soutenu et encouragé durant ces années  
d'études.*

*Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance  
A mon frère « Abdalrazak » et mes soeurs « Soulaf », « Oumaima », « Khadija »  
et « Assil » qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études  
A ma chère « Halima » et ses enfants « Iyad », « Kossay » et « Lamisse » pour  
l'amour qu'ils me réservent, je leurs souhaite une vie pleine du bonheur et de  
succès*

*A mon mari « Soufiane » pour ses encouragements et sa patience durant la  
période de mes études et l'aide qu'il m'a toujours accordé*

*A toute la famille Maouchi*

*A tous mes amis*

*A tous les étudiants de la promotion de biochimie appliquée (2022)  
A toute personne qui m'a aidé d'un mot, d'une idée ou d'un encouragement*

*Je dis merci*

*Une spéciale dédicace à ma magnifique copine et merveilleuse binôme qui  
compte énormément pour moi « yussera Mokfnache »*

*Khaoula*

## Dédicaces

*Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.*

*A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect: mon cher père « **Abd Elouahabe** »*

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse: mon adorable mère « **Saltana** »*

*A mes chères sœurs : **Julia, Ghada, Selma et Selsabile**, mes chères Frères : **Haroune et Nafaa** et tous mes cousins particulièrement **Lina***

*Qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études.*

*Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur,*

*A mes deux chères sœurs que ma mère n'a pas enfantées,*

*« **Zeineb** » et « **Rahma** »*

*Merci de me motiver lorsque j'en ai besoin, d'être là dans les moments difficiles et de m'écouter lorsque j'en ai besoin, Merci pour leurs grandes amours et leur encouragement.*

*A mon adorable petite cousine qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille, jet'aime « **Fifi** »*

*A ma grand-mère, mon grand père, mes oncles, et mes tantes. Que Dieu les protège et leur donne une longue et joyeuse vie.*

*A tous mesmeilleuresamies, Merci pour tous ces moments simples qui sont devenus inoubliables grâce à vous.*

*Sans oublier mon très chère binôme « **Khaoula Maouchi** » pour son soutien moral, sa patience, sa compassion et sa compréhension tout au long de ce projet.*

*Youssera*

## Table des matières

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Chapitre I Généralités sur la tuberculose</b> .....	<b>3</b>
<b>I.1. Historique de la tuberculose</b> .....	<b>3</b>
<b>I.2. Etude de l'agent pathogène : <i>Mycobacterium tuberculosis</i></b> .....	<b>4</b>
I.2.1 Genre <i>Mycobacterium</i> .....	4
<b>I.3. Etude de la maladie</b> .....	<b>11</b>
I.3.1. Définition de la tuberculose.....	11
I.3.2. Pathogénèse de la tuberculose .....	11
I.3.3. Primo-infection tuberculeuse (Tuberculose latente).....	12
I.3.4. Facteurs de risque de la tuberculose .....	13
I.3.5. Symptômes généraux de la tuberculose .....	14
I.3.6. Diagnostic de la tuberculose.....	15
I.3.7. Formes cliniques de la tuberculose.....	18
I.3.8. Traitement de la tuberculose.....	24
I.3.9. Prévention de la tuberculose.....	28
<b>Chapitre II Epidémiologie de la tuberculose</b> .....	<b>30</b>
<b>II.1. Transmission de tuberculose (TB)</b> .....	<b>31</b>
<b>II.2. Populations à risque</b> .....	<b>32</b>
<b>II.3. Facteurs de contagiosité</b> .....	<b>33</b>
<b>II.4. Distribution géographique de la TB</b> .....	<b>33</b>
II.4.1. Dans le Monde .....	33
II.4.2. En Afrique .....	37
II.4.3. En Algérie .....	38
<b>II.5. Raisons de la persistance de la tuberculose dans le monde et en Afrique</b> .....	<b>40</b>
<b>II.6. Tuberculose et VIH</b> .....	<b>40</b>
<b>II.7. Pandémie de COVID-19 et tuberculose</b> .....	<b>41</b>
<b>II.8. Stratégie mondiale pour la lutte contre la tuberculose</b> .....	<b>44</b>
<b>Chapitre III Épidémiologie de la résistance aux antituberculeux</b> .....	<b>46</b>
<b>III.1. Définition de la tuberculose à bacilles résistants</b> .....	<b>46</b>
<b>III.2. Résistance du bacille de la tuberculose</b> .....	<b>47</b>
<b>III.3. Classification fondée sur le statut de résistance aux médicaments antituberculeux</b> .....	<b>48</b>
<b>III.4. Cause de la résistance aux antituberculeux</b> .....	<b>49</b>
<b>III.5. Facteurs de risque d'une tuberculose multirésistante/résistances (MDR-TB)</b> ..	<b>50</b>
<b>III.6. Étude des principaux antituberculeux</b> .....	<b>50</b>
<b>III.7. Mécanisme de résistance aux antibiotiques</b> .....	<b>57</b>
<b>III.8. Mécanisme de résistance aux médicaments chez <i>Mycobacterium tuberculosis</i></b> ...	<b>63</b>
<b>III.9. Mécanismes de résistance aux médicaments de première ligne</b> .....	<b>64</b>

<b>III.10. Mécanismes de résistance aux médicaments de deuxième ligne.....</b>	<b>69</b>
<b>III.11. Mécanisme de développement de la résistance du BK aux antituberculeux....</b>	<b>70</b>
<b>III.12. Détection de la résistance aux antituberculeux .....</b>	<b>71</b>
<b>III.13. Diagnostic de résistance.....</b>	<b>73</b>
<b>III.14. Traitement de la tuberculose résistante .....</b>	<b>74</b>
<b>III.15. Monitoring des traitements .....</b>	<b>76</b>
<b>III.16. Suivi post-thérapeutique du patient .....</b>	<b>76</b>
<b>III.17. Epidémiologie de la résistance aux antituberculeux.....</b>	<b>76</b>
<b>III.18. Prévention de la résistance aux antituberculeux.....</b>	<b>78</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>80</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>81</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Micrographie électronique à balayage de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	5
<b>Figure 2</b> : Classification de Rynyon, représentant les principales mycobactéries isolées en laboratoire .....	6
<b>Figure 3</b> : Colonies jaunes rugueuses de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en culture sur milieu solide .....	8
<b>Figure 4</b> : Paroi mycobactérienne, modèle de <i>M. chelonae</i> .....	11
<b>Figure 5</b> : Histoire naturelle simplifiée de la tuberculose (TB).....	12
<b>Figure 6</b> : Réalisation d'un test de sensibilité à la tuberculine .....	17
<b>Figure 7</b> : Malade atteint de tuberculose pulmonaire .....	19
<b>Figure 8</b> : Radiographie pulmonaire au cours d'une tuberculose miliaire. ....	20
<b>Figure 9</b> : Patiente ayant une tuberculose ganglionnaire.....	21
<b>Figure 10</b> : Patiente présentant une tuberculose ostéo-articulaire .....	21
<b>Figure 11</b> : Patiente présentant une tuberculose péritonéale .....	22
<b>Figure 12</b> : Tuberculomes (taches blanches) au cours d'une tuberculose neuroméningée ..	23
<b>Figure 13</b> : mode de transmission majeur interhumaine de la tuberculose .....	32
<b>Figure 14</b> : Carte du monde relative à l'incidence de la tuberculose (pour 100 000 habitants), soit le nombre. Source : Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde en 2010 .....	34
<b>Figure 15</b> : Carte du monde relative à l'incidence de la tuberculose (pour 100 000 habitants), soit le nombre. Source : Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde en 2018 .....	35
<b>Figure 16</b> : Évolution des notifications mensuelles des cas de tuberculose dans quatre pays à forte charge de tuberculose, de janvier à juin 2020 .....	36
<b>Figure 17</b> : Incidence de la TB (pour 100 000 personnes) dans le monde .....	36
<b>Figure 18</b> : Evolution de l'incidence de la tuberculose en Algérie, 2001-2017.....	38
<b>Figure 19</b> : Incidence de la tuberculose en Algérie 2017 .....	39
<b>Figure 20</b> : Évolution du pourcentage et du nombre de décès liés à la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH, 2010-2019 .....	41
<b>Figure 21</b> : Mécanisme aboutissant à la sélection d'un mutant résistant naturel à un antituberculeux .....	47
<b>Figure 22</b> : Structure de l'isoniazide .....	52
<b>Figure 23</b> : Structure de la Rifampicine .....	53
<b>Figure 24</b> : Structure de l'éthambutol.....	54
<b>Figure 25</b> : Structure de la pyrazinamide .....	54
<b>Figure 26</b> : Diagramme schématique montrant les mécanismes de résistance aux médicaments chez <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	58
<b>Figure 27</b> : Diagramme schématique montrant les mécanismes d'efflux de médicaments chez <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	61
<b>Figure 28</b> : Schéma des mécanismes d'action et de résistance à l'isoniazide .....	66
<b>Figure 29</b> : Antibiogramme de <i>M. tuberculosis</i> par la méthode classique des proportions en milieu solide.....	72

**Figure 30:** Méthode génotypique de la recherche de résistance à l'isoniazide (katG, inhA) et la rifampicine (rpoB) par le test GenoType<sup>®</sup>MTBDRplus ..... 73



## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Infection tuberculeuse et maladie (tuberculose pulmonaire) .....	13
<b>Tableau 2</b> : Autresfacteurs de risque de la tuberculose.....	14
<b>Tableau 3</b> : Estimations de nouveaux cas, incidence et mortalité par la tuberculose dans le monde .....	37
<b>Tableau 4</b> : Comparaison de la COVID-19 et de la TB .....	42
<b>Tableau 5</b> : Deux maladies graves.....	43
<b>Tableau 6</b> : Deux maladies qui se ressemblent .....	43
<b>Tableau 7</b> : Deux maladies qui ne se ressemblent pas .....	43
<b>Tableau 8</b> :Définitions des résistances .....	49
<b>Tableau 9</b> :Causes de la résistance aux antituberculeux .....	49
<b>Tableau 10</b> :Groupes et abréviations des médicaments antituberculeux.....	51
<b>Tableau 11</b> :Mode d'action et mécanisme de résistance aux antibiotiques de première ligne chez <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	67

### Liste des abréviations

<b>ACP:</b>	Acyl-carrier-protien
<b>ADN:</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AG:</b>	Arabinogalactane
<b>AMR :</b>	Résistance aux antimicrobiens
<b>Amx :</b>	Amoxicilline
<b>ARN :</b>	Acide ribonucléique
<b>ARNr:</b>	Acide ribonucléique ribosomique
<b>BAAR :</b>	Bacille acido-alcool-résistant
<b>BCG :</b>	Bacille bilié de calmette et guérin
<b>Bdq :</b>	Bédaquiline
<b>BK :</b>	<i>Bacilles du Koch</i>
<b>Cfz:</b>	Clofazimine
<b>Cm :</b>	Capréomycine
<b>CMI:</b>	Concentration minimale inhibitrice
<b>CoA:</b>	Coenzyme A
<b>DOT:</b>	Directly observed treatment
<b>DOTS:</b>	Directly Observed Treatment Short course
<b>Eis:</b>	Enhanced intracellular survival
<b>EMB:</b>	Eosin methylene blue
<b>FAS:</b>	Fatty acid synthase
<b>FFP:</b>	Pièce faciale filtrante
<b>FQ:</b>	Fluoroquinolones
<b>GPL:</b>	glycopeptidolipide,
<b>HPOA:</b>	Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy
<b>HTA :</b>	Hypertension artérielle
<b>IDR :</b>	Intra dermo réaction
<b>IGRA :</b>	Tests de libération d'interféron gamma
<b>INH :</b>	Isoniazide
<b>IRM :</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>ITL :</b>	Infection tuberculeuse latente
<b>Km:</b>	Kanamycine
<b>LCR :</b>	Liquide céphalorachidien

<b>Lfx :</b>	Lévofoxacine
<b>Lzd :</b>	Linézolide
<b>M:</b>	mycobactérium
<b>MA:</b>	Acides mycoliques
<b>MAC:</b>	<i>Mycobacterium avium</i> complex
<b>Mfx:</b>	Moxifloxacine
<b>MGIT:</b>	Mycobacterial growth indicator tube
<b>MR-RR :</b>	Résistante à la rifampicine
<b>MT :</b>	Miliaire tuberculeuse
<b>MTB :</b>	Mycobacterium tuberculosis
<b>MTBC :</b>	<i>Complexe mycobacterium tuberculosis</i>
<b>NAD :</b>	Nicotinamide adénine dinucléotide
<b>Ofx :</b>	Ofloxacine
<b>OMD :</b>	Organisation mondiale des douanes
<b>OMS :</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PAS :</b>	Acide para-aminosalicylique
<b>PBP :</b>	Pénicilline-binding protien
<b>PCR :</b>	Polymerase chain reaction
<b>PE :</b>	proline-glutamate
<b>PEV :</b>	Programme élargi de vaccination
<b>PG:</b>	Peptidoglycane
<b>PGRS:</b>	Polymorphic G+C Rich Sequences
<b>PH :</b>	Potentiel hydrogène
<b>PIT :</b>	Primo-infection tuberculeuse
<b>PNLT :</b>	Programme national de lutte contre la tuberculose
<b>POA :</b>	Acide pyrazinoïque
<b>PPD:</b>	purified protein derivatives
<b>PPE :</b>	proline-proline-glutamate
<b>PTA :</b>	Poudre tonique et astringente
<b>Pto:</b>	Prothionamide
<b>Cs :</b>	Cyclosérine
<b>Bdq :</b>	Bédaquiline
<b>Lzd :</b>	Linézolide
<b>Cfz :</b>	Clofazimine

<b>PZA:</b>	Pyrazinamide
<b>PZase:</b>	pyrazinamidase
<b>RD2:</b>	Region of difference 2
<b>Rfb:</b>	Rifabutine
<b>RMP:</b>	Rifampicine
<b>EMB:</b>	Éthambutol
<b>SIDA :</b>	Syndrome d'immuno-déficience acquise
<b>SM :</b>	Streptomycine
<b>TAAN :</b>	Tests d'amplification d'acides nucléiques
<b>TB :</b>	Tuberculose
<b>TB-MR :</b>	Tuberculose multi résistante
<b>TDO :</b>	Traitement directement observé
<b>TG :</b>	Triglycéride
<b>TB-RR :</b>	Tuberculose résistante à la rifampicine
<b>UICTMR :</b>	Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
<b>UR :</b>	Ultrarésistance
<b>UV :</b>	Ultraviolet

# *Introduction*

## Introduction

La tuberculose (TB), autrefois connue sous le nom de « consommation » ou phthisie, a été l'une des maladies les plus meurtrières pour l'humanité pendant des millénaires (Nguyen, 2016). C'est une maladie infectieuse, contagieuse, à caractère endémo-épidémique et à transmission essentiellement interhumaine (Abdoulaye *et al.*, 2021). Elle est causée par le complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MT) incluant *Mycobacterium tuberculosis hominis*, *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium africanum*. L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente des localisations et représente la source habituelle de transmission. Mais le bacille peut atteindre d'autres organes, réalisant la tuberculose extra-pulmonaire (Aubry, 2021).

La tuberculose existe depuis plus de 120 siècles. Le bacille de Koch a été découvert au 19<sup>e</sup> siècle, précisément en 1882 par le Dr. Robert Koch. Autrefois soignée dans les sanatoriums par des cures de soleil et de plein air, la tuberculose a vu reculer son incidence au 20<sup>e</sup> siècle, grâce au développement de l'hygiène et à l'apparition des premiers antibiotiques tels que la streptomycine en 1943 (Yombi et Olinga, 2015) qui ont entraîné une véritable révolution dans la chimiothérapie antituberculeuse (Nguyen, 2016).

L'introduction de ces médicaments, avec l'isoniazide, l'éthambutol, la rifampicine et le pyrazinamide étant les plus importants, dans le traitement de la tuberculose a immédiatement entraîné une baisse nette et continue de l'impact de la tuberculose dans le monde (Nguyen, 2016).

L'incidence de la maladie a été considérablement réduite depuis la fin de la dernière guerre mondiale et jusqu'au milieu des années quatre-vingt, on considérait que la tuberculose ne représentait plus un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés. Néanmoins, depuis plusieurs années, nous assistons à une recrudescence de cette maladie, non seulement dans les pays en voie de développement mais également dans les pays industrialisés et l'émergence de formes résistantes aux agents antituberculeux pose un grave problème aux services de santé publique (Heym et Cole, 1996 ; Nguyen, 2016).

De plus, plusieurs facteurs et d'autres maladies accroissent le risque de développer une tuberculose active comme l'infection par le VIH. Tout trouble ou maladie affectant les mécanismes de défense immunitaire de l'organisme augmente le risque de tuberculose (Dlodlo *et al.*, 2019).

A l'échelle mondiale, la tuberculose est la 13<sup>ème</sup> cause de mortalité et la deuxième due à une maladie infectieuse derrière la COVID-19 et avant le sida (VIH). Environ un quart de la population mondiale est infectée par *M. tuberculosis* (OMS, 2021). La

tuberculose peut toucher tout le monde, partout, mais la plupart des personnes qui développent la maladie sont des adultes, plus souvent des hommes que des femmes (**OMS – Genève, 2020**). Selon les estimations, 9,9 millions de personnes ont développé la tuberculose dans le monde en 2020. Cela concerne 5,5 millions d’hommes ; 3,3 millions de femmes et 1,1 millions d’enfants. Au total ; 1,5 millions de personnes sont mortes de la tuberculose en cette année (**OMS, 2021**).

Actuellement, le problème de la tuberculose est loin d’être maîtrisé. Il se trouve compliqué à cause de trois principaux événements : l’endémie du sida, l’inefficacité relative du BCG (bacille de Calmette et Guérin) et l’apparition de souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes, voire multirésistantes, aux antituberculeux. La sélection de mutants résistants a été identifiée comme cause d’échec de la thérapeutique. De nos jours, ce n’est pas tant la monorésistance aux antituberculeux qui fait l’objet de graves préoccupations mais le plus grand souci réside dans la multirésistance à la combinaison d’antituberculeux principaux utilisés dans des schémas thérapeutiques standard notamment l’isoniazide (INH) et la rifampicine (R) (**Fourati et al., 2015**).

Dans ce manuscrit, nous détaillerons dans un premier temps quelques généralités sur la tuberculose et l’agent étiologique responsable de cette pathologie, traitement, diagnostique et prévention de cette maladie. Ensuite nous étudierons l’aspect épidémiologique de la tuberculose principalement dans le monde, en Afrique et en Algérie et enfin, nous conclurons par une étude sur la résistance aux antituberculeux.

*Chapitre I*  
*Généralités sur la*  
*tuberculose*



## I.1. Historique de la tuberculose

La tuberculose (TB) humaine est une des maladies les plus anciennes de l'humanité. Les premières traces de la tuberculose remontent à la préhistoire par la découverte de lésions osseuses caractéristiques de la tuberculose (**Lévy *et al.*, 2017**). Et on trouve des traces dans l'Égypte pharaonique, l'Inde antique et l'Extrême-Orient (**Huchon, 1994**).

Aux âges obscurs, L'infection tuberculeuse était pour les Hébreux un des châtiments divins. Peu de progrès ont été réalisés jusqu'au XIX<sup>ème</sup> siècle. Hippocrate (V-IV<sup>ème</sup> siècle. av. J.-C.), Galien (II<sup>ème</sup> siècle), Coelius Aurelianus (V<sup>ème</sup> siècle), ont été abondamment cités par les médecins arabes et occidentaux du Moyen Age. La première avancée conceptuelle est due à Girolamo Fracastoro (1478-1553) qui a reconnu la tuberculose une maladie infectieuse et a incriminé un micro-organisme ; il a suggéré que la transmission était inter-humaine. Il n'a pas été entendu et durant les deux siècles qui ont suivi, la maladie n'a fait que croître en importance pour atteindre un maximum en Europe à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle (**Huchon, 1994**).

Peste blanche, phtisie, scrofule, écrouelles, consommation, milliaire, mal de Pott, autant de noms, resurgissant épisodiquement au cours de l'histoire (**Iseman *et al.*, 1994**). Il faudra attendre les XVIII<sup>ème</sup> et XIX<sup>ème</sup> siècle. 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 (**Huchon, 1994**).

Antoine Villemin (1827-1892) démontra en 1865 que la tuberculose peut être inoculée, en 1882, Robert Koch (1843-1910) identifia le bacille qui porte son nom ; et en 1895, Wilhem Conrad Rontgen (1845-1923) découvrit les rayons X, et Carlo Forlanini (1847-1918) réalisa les premières radiographies pulmonaires en Italie dès 1896. A la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle donc, toutes les bases de connaissances modernes de la tuberculose étaient disponibles. L'utilisation de la tuberculine comme traitement fut évidemment un échec. L'allergie à la tuberculine et l'immunité contre le Bacille de Koch (BK) bien que de nature différente, en 1907 évoluant la plupart du temps de façon parallèle, très, rapidement la tuberculine put être utilisée par scarification la cuti-réaction de Clemens Von Pirquet (1874-1929) et surtout par injection intradermique en 1909 (**Huchon, 1994**).

Albert Calmette (1863-1933) et Camille Guérin (1872-1961) avaient constaté que l'ensemencement d'une souche vivante sur pomme de terre imprégnée d'huile de bœuf 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 1908 à 1921 ont rendu la souche inoffensive (**Huchon, 1994**).

Les années 1920 ont en effet vu naître le premier vaccin contre cette maladie, le bacille bilié de Calmette et Guérin (le BCG). Les premiers essais cliniques multicentriques d'efficacité réalisés en France entre 1924 et 1926 (**Camille, 2016**).

La deuxième grande avancée dans la lutte contre la tuberculose a été la découverte du premier antibiotique actif contre *M. tuberculosis* : la streptomycine. Découverte par Selman Abraham Waksman en 1943. La streptomycine a montré son efficacité en monothérapie dans un essai clinique randomisé 3 ans plus tard. Cependant, dès les premières utilisations, les premières souches résistantes à cette antibiothérapie ont émergé, mais au vu du succès du traitement de la tuberculose par antibiotiques, un effort considérable a été déployé pendant une bonne dizaine d'années, entre 1950 et 1963. Cette période a vu naître l'ensemble des anti-tuberculeux encore aujourd'hui en usage, comme l'isoniazide (en 1952), le pyrazinamide (en 1954), l'éthambutol (en 1961) et la rifampicine (en 1963) (**Camille, 2016**).

Aujourd'hui, la tuberculose peut être efficacement traitée, pourvu que le patient observe le régime complet du traitement et ne rencontre pas de germe résistant (**Camille, 2016**).

## **I.2. Etude de l'agent pathogène : *Mycobacterium tuberculosis***

### **I.2.1 Genre *Mycobacterium***

#### **I.2.1.1. Nomenclature**

Le genre *Mycobacterium* est l'un des plus anciens définis. Le nom générique *Mycobacterium* désignait initialement un groupe des organismes qui se sont développés sous forme de pellicules ressemblant à des moisissures sur un milieu liquide (**Rastogi et al., 2001**).

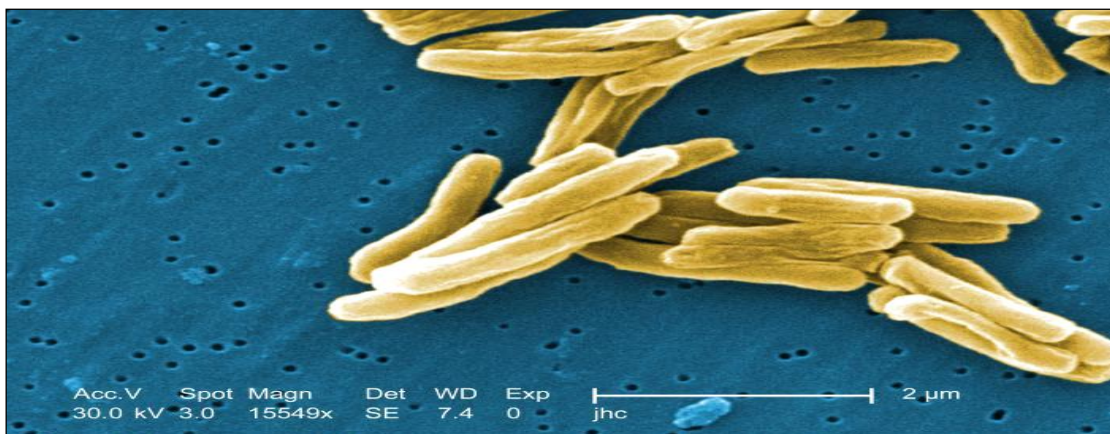
La nomenclature des infections mycobactériennes, quelle que soit son origine, se limitait aux tuberculeux ou mycobactéries non tuberculeuses (également appelées atypiques mycobactéries ou « mycobactéries autres que *M. tuberculosis*). Les premiers incluent *M. tuberculosis*, lequel est responsable de la tuberculose humaine, *M. bovis*, qui est responsable de la tuberculose bovine, *M. africanum*, qui provoque la tuberculose humaine et se limite essentiellement à l'Afrique, *M. microti*, pathogène des petits rongeurs,

et les souche vaccinale *M. bovis* (bacille bilié de Calmette et Guérin *BCG*). Bien que ce classement soit suffisant à des fins pratiques, le statut taxonomique exact d'un certain nombre d'espèces nouvellement décrites bien que connu depuis des années, est soudainement devenu un centre d'attention lorsqu'il a acquis une immunité, les patients atteints du syndrome de déficience (SIDA) qui hébergent ces bactéries ont été diagnostiquées pour la première fois dans les années 1980 (**Rastogi et al., 2001**).

### I.2.1.2. Définition

*Mycobacterium tuberculosis* (également connue sous le nom de BK) est une bactérie qui cause la maladie Tuberculose. Ces bactéries sont rejetées dans l'air lorsqu'une personne atteinte de tuberculose active des poumons ou de la gorge tousse, éternue, parle ou chante. Bien que les bactéries *M. Tuberculosis* attaquent généralement les poumons, elles peuvent attaquer n'importe quelle partie du corps, comme les reins, la colonne vertébrale et le cerveau. Toutes les personnes infectées par la bactérie de la tuberculose ne tombent pas malades. Par conséquent, il existe deux conditions liées à la tuberculose : l'infection tuberculeuse latente (ITL) et la maladie tuberculeuse. Si elle n'est pas traitée correctement, la maladie tuberculeuse peut être fatale (**Boehme, 2021**).

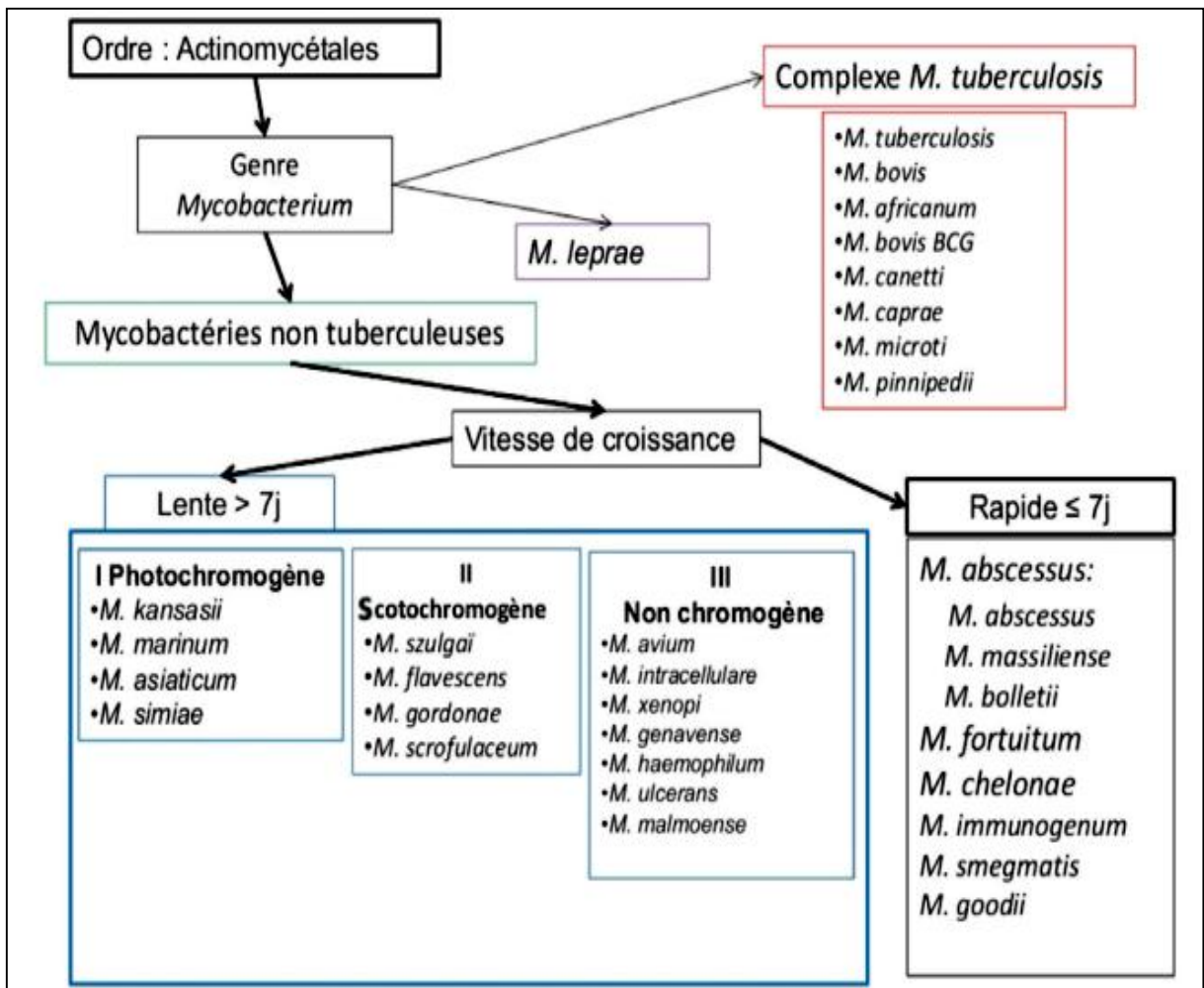
L'identification de *M. tuberculosis* repose sur la coloration de Ziehl Nielsen et la culture. C'est un bacille très sensible à la chaleur et à la lumière solaire ; il résiste au froid et à la dessiccation. La coloration de Ziehl-Nielsen est spécifique des seules bactéries du genre *Mycobacterium* : sous l'action de la fuschine chaude, le bacille se colore en rouge et n'est décoloré ni par l'acide nitrique, ni par l'alcool (Bacille Acido-Alcool-Résistant, BAAR (**Figure 1**) (**Huchon, 1994**).



**Figure1** : Micrographie électronique à balayage de *Mycobacterium tuberculosis* (**Todar, 2020**)

### I.2.1.3. Classification

Les bacilles tuberculeux sont caractérisés par une croissance lente, une enveloppe cellulaire complexe, une pathogénicité intracellulaire et une homogénéité génétique. Leur temps de génération est de 24 heures. Les mycobactéries font partie du genre *Mycobacteriaceae* dans le sous-ordre *Corynebacteriaceae*, ordre des *Actinomycetales*. Parmi les mycobactéries, il faut distinguer les bacilles causant la tuberculose comme *M. tuberculosis* de *M. leprae* ; agent de la lèpre, mais également de *M. avium*, *M. marinum*, *M. kansasii* et *M. xenopi* responsable de mycobactérioses. Les mycobactéries ont une enveloppe cellulaire rugueuse Gram positif avec des peptidoglycanes riches en lipide "inusuelle". Ceci représente 20 à 45% de l'ensemble de la bactérie, ce qui rend la bactérie peu perméable aux éléments hydrophiles. Parmi ces lipides, l'acide mycolique qui joue un rôle important dans l'acido-alcool-résistance (Figure 2) (Cole et al., 1997).



**Figure 2** : Classification de Rinyon, représentant les principales mycobactéries isolées en laboratoire (Mougari et Cambau, 2014)

#### I.2.1.4. Habitat

La présence de *M. tuberculosis* est étroitement liée à la présence humaine. L'excrétion du bacille par le malade explique qu'on puisse l'isoler de façon transitoire dans l'environnement, car il peut survivre au froid et à la dessiccation. Il est sensible aux agents physiques comme les rayonnements ionisants, les ultraviolets (UV) et la lumière. Sa sensibilité aux agents chimiques est variable : détruit par l'alcool à 70°, il résiste à de nombreux antiseptiques, aux bases et aux acides dilués. Dans l'environnement familial de l'homme, les petits mammifères et les oiseaux peuvent s'infecter et devenir eux-mêmes vecteurs de la tuberculose, de même que les gros mammifères d'élevage contaminés par l'homme (**Paul, 2004**).

Le *Mycobacterium tuberculosis* est :

- Habituellement trouvé dans les poumons, mais peut également vivre dans n'importe quelle partie du corps.
- Humain n'est qu'un réservoir connu.
- Il peut s'agir d'agents pathogènes obligatoires, d'agents pathogènes facultatifs ou opportunistes, ou vivants en liberté.
- Infecte généralement les phagocytes mononucléaires.
- Peut également être infecté par la consommation de lait non pasteurisé.
- Peut survivre des semaines dans la poussière, sur les tapis ou les vêtements, des mois dans les crachats.
- On le trouve également dans le sol et l'eau (**Paul, 2004**).

#### I.2.1.5. Caractères bactériologiques

##### a. Morphologie

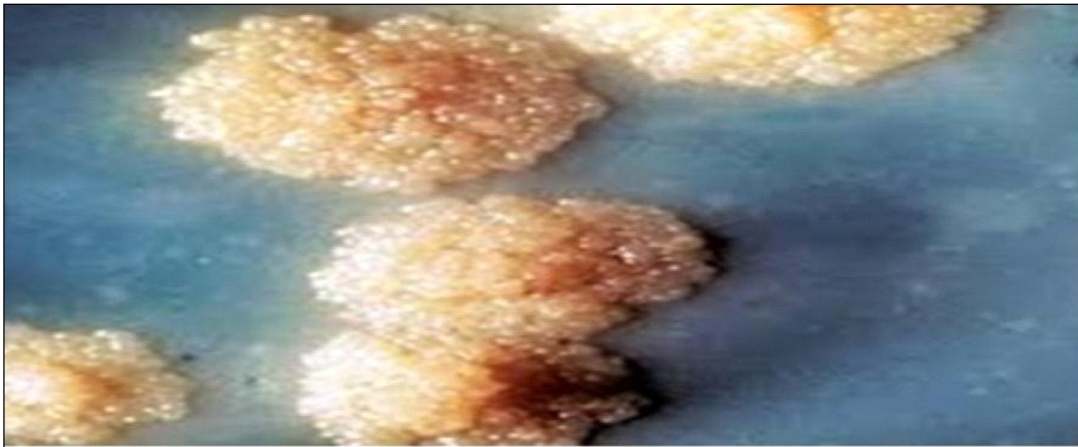
Sont des bactéries acido résistantes, aérobies, asporulées et non mobiles. Elles sont en forme de bâtonnets légèrement incurvés ou droits qui peuvent se ramifier (0,2 à 0,6 µm par 1,0 à 10 µm). Leur croissance est lente, c'est-à-dire qu'elles ont besoin de plus de 7 jours pour former des colonies lorsqu'elles sont repiquées sur un milieu de Löwenstein-Jensen. *M. tuberculosis* forme des colonies rugueuses de couleur blanc cassé sur un milieu solide de Löwenstein-Jensen. Les colonies de *M. bovis* sur un milieu à base d'œuf sont petites et arrondies et elles ont des bords irréguliers (**Pfyffer, 2007**).

## b. Caractères cultureux

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire repose essentiellement sur la culture, méthode de référence ou *gold standard*. Sa sensibilité est de 60 à 90 %, et sa spécificité est de 100 %. Elle permet le diagnostic des tuberculoses à microscopie négative notamment la tuberculose extrapulmonaire où le diagnostic est difficilement atteint par l'examen direct. De plus, la culture permet d'établir un antibiogramme. Il faut distinguer les cultures sur milieu solide et sur milieu liquide (Jabri *et al.*, 2016) :

- **Milieu solide**

Il est représenté par le milieu de Lowenstein-Jensen (L.J), le plus couramment utilisé. Son principal inconvénient est la lenteur de pousser des colonies qui apparaissent rugueuses jaune-beige en 3 à 4 semaines voire 6 semaines dans les formes paucibacillaires (Figure 3) (Jabri *et al.*, 2016).



**Figure 3 : Colonies jaunes rugueuses de *Mycobacterium tuberculosis* en culture sur milieu solide (Jabri *et al.*, 2016)**

- **Milieu liquide**

Plusieurs systèmes automatisés non radioactifs en milieu liquide existent sur le marché et semblent être plus performants. Parmi ceux-ci, on peut citer : la méthode *Mycobacterial growth indicator tube* (MGIT), c'est une méthode manuelle et automatisable (Bactec960TB). Il a remplacé le Bactec 460 qui utilisait des produits radioactifs. Le principe est basé sur la présence d'un sel de ruthénium, élément fluorescent en lumière violette, dont la fluorescence croît lorsque la concentration en oxygène dissout induite par la multiplication bactérienne diminue. La méthode BacT/Alert, c'est une technique automatisée basée sur l'acidification du milieu provoquée par le métabolisme bactérien qui entraîne le virage de la couleur de la pastille contenue au fond du flacon. La méthode Versa TREK, il s'agit aussi d'une méthode automatisée qui détecte la croissance

bactérienne grâce à des capteurs de pression, la technique se base sur la détection des modifications de pression dans la partie supérieure d'un flacon fermé en surveillant les modifications dans la production ou la consommation de gaz due à la croissance microbienne (Jabri *et al.*, 2016).

### c. Caractères biochimiques

L'incorporation d'un substrat radioactif, l'acide palmitique marqué au Carbone 14 (C14), par les mycobactéries en développement, libère du dioxyde de carbone<sup>14</sup>  $^{14}\text{CO}_2$  (méthode radiométrique) ; la détection de ce gaz témoigne de la croissance des mycobactéries avant que celles-ci ne soient visibles par les techniques microbiologiques traditionnelles. L'inhibition par le NAP (nitro-alpha-acétylamino-bêta-hydroxypropiophénone) permet de distinguer le bacille tuberculeux des autres mycobactéries. Cette méthode appelée BACTEC (Becton, Dickinson, Towson, MD) a été décrite dès 1977 (Middle brook). La rapidité d'identification des mycobactéries dépend de la concentration de l'inoculum initial, ce qui peut varier de 3 à 12 jours. Il est également possible de tester la sensibilité aux agents antituberculeux par ce système. Cependant, en raison de son coût, de la sophistication de la technique et de la nécessité d'utiliser des radio-isotopes, cette technologie n'a sa place que dans peu de centres. La Chromatographie détecte les acides mycoliques et les acides gras des mycobactéries. La Chromatographie liquide à haute performance permet ainsi de caractériser le profil des acides gras ou l'acide tuberculostéarique de la paroi des bacilles tuberculeux ou non (Huchon, 1994).

### d. Caractères génétiques

L'équipe de Stewart Cole a réalisé le séquençage en 1997 de la souche de laboratoire de référence H37Rv. Le génome de *M. tuberculosis* H37Rv a une taille d'environ 4 mégabits Mb dont environ 4000 gènes. *M. tuberculosis* diffère des autres génomes bactériens par sa grande proportion de séquences codantes impliquées dans la production d'enzyme de la lipogénèse et de la lipolyse. Chez *M. tuberculosis*, les codons initiateurs de la transcription sont GTG, ATG et ATC (Cole *et al.*, 2017).

Le génome de *M. tuberculosis* est caractérisé par un haut G+C % de 65 % qui reste relativement constant à travers le génome. Ceci indique la très faible possibilité de transferts horizontaux de gènes alors que ces derniers peuvent contribuer au succès évolutif en donnant, par exemple, la capacité d'infecter de nouveaux hôtes. Certaines séquences possèdent un très haut niveau de G+C % supérieur à 65 %. Ces séquences sont appelées PGRS (Polymorphic G+C Rich Sequences) (Cole *et al.*, 2017).

Le séquençage du génome de *M. tuberculosis* a mis en évidence 2 nouvelles familles de protéine riche en glycine avec des structures répétées et qui seraient impliquées dans des variations antigéniques. Le génome est riche en ADN répété et particulièrement en séquences d'insertions mais aussi l'apparition de nouvelle famille multigénique et des gènes de ménages dupliqués. Les séquences d'insertions sont insérées dans des régions intergéniques ou non codantes. La plupart de séquences sont regroupés formant alors des "hot spot" d'insertion. 10% du génome code pour des familles de protéine proline-glutamate (PE) et proline-proline-glutamate (PPE). Les protéines PE sont caractérisées par un motif Pro-Glu et PPE par un motif Pro-Pro-Glu localisé à proximité du N- terminal. Ces familles de protéines seraient impliquées dans un rôle immunologique (Cole *et al.*, 2017).

#### e. Structure de la paroi cellulaire

La structure de la paroi cellulaire de *Mycobacterium tuberculosis* mérite une attention particulière car elle est unique parmi les procaryotes et c'est un déterminant majeur de la virulence de la bactérie. Le complexe de la paroi cellulaire contient du peptidoglycane, mais sinon, il est composé de lipides complexes. Plus de 60% de la paroi cellulaire mycobactérienne est lipidique. La fraction lipidique de la paroi cellulaire de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), se compose de trois composants principaux, les acides mycoliques, le facteur de cordon et la cire-D (Todar, 2020).

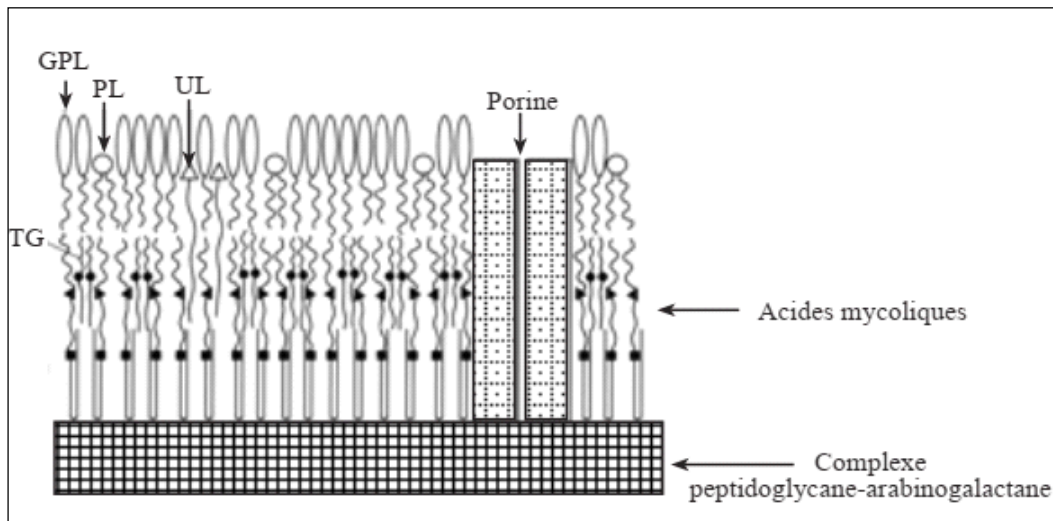
Les acides mycoliques sont des lipides alpha-ramifiés uniques trouvés dans les parois cellulaires de *Mycobacterium* et *Corynebacterium*. Ils constituent 50 % du poids sec de l'enveloppe cellulaire mycobactérienne. Les acides mycoliques sont de fortes molécules hydrophobes qui forment une enveloppe lipidique autour de l'organisme et affectent les propriétés de perméabilité à la surface des cellules. On pense que les acides mycoliques sont un déterminant important de la virulence dans le MTB. Probablement, ils empêchent l'attaque des mycobactéries par les protéines cationiques, le lysozyme et les radicaux oxygénés dans le granule phagocytaire. Ils protègent également les mycobactéries extracellulaires du dépôt de complément dans le sérum (Todar, 2020).

La forte concentration de lipides dans la paroi cellulaire de *Mycobacterium tuberculosis* a été associée à ces propriétés :

- Imperméabilité aux taches et teintures.
- Résistance à de nombreux antibiotiques.
- Résistance à la destruction par les composés acides et alcalins.
- Résistance à la lyse osmotique par dépôt de complément.



- Résistance aux oxydations létales et survie à l'intérieur des macrophages (**Figure 4**) (Todar, 2020).



**Figure 4:** Paroi mycobactérienne, modèle de *M. chelonae*  
(D'après Daffé et Draper, 1998)

Les lipides associés aux acides mycoliques ont été représenté ; **GPL**: glycopeptidolipide, **PL**: glycophospholipide, **UL**: lipide de structure inconnue, **TG**: triglycéride (Engohang Ndon, 2003)

### I.3. Etude de la maladie

#### I.3.1. Définition de la tuberculose

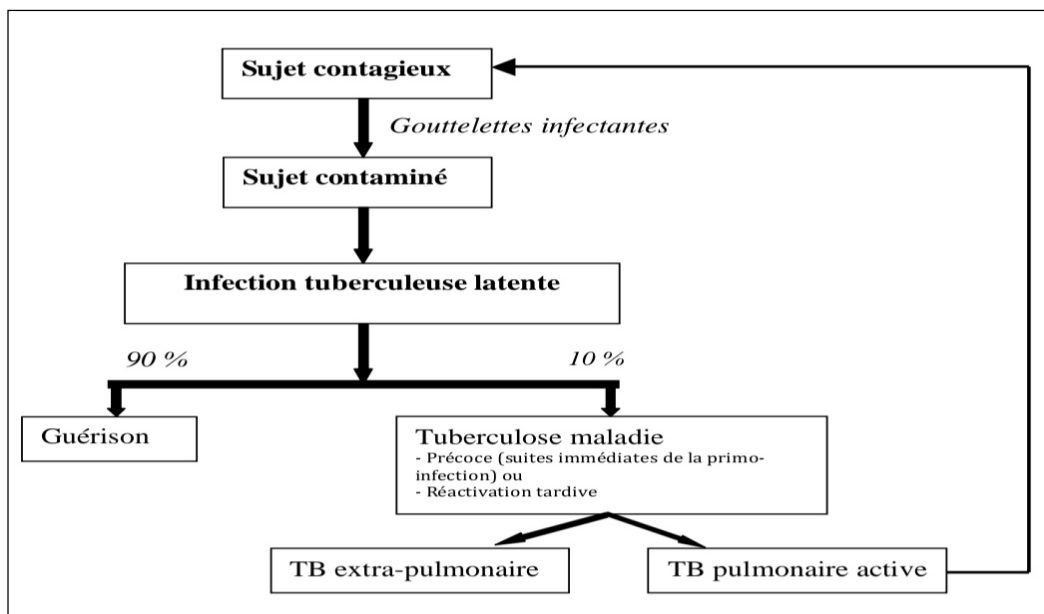
La tuberculose est une maladie infectieuse à transmission interhumaine aéroportée. Elle est provoquée dans la plupart des cas par un micro-organisme nommé *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch (BK). Ce micro-organisme pénètre habituellement dans le corps humain par inhalation dans les poumons. À partir de la localisation pulmonaire initiale, il diffuse à d'autres parties du corps via le système sanguin, le système lymphatique, les voies aériennes ou par propagation directe vers d'autres organes (Dlodlo *et al.*, 2019).

#### I.3.2. Pathogénèse de la tuberculose

Lorsqu'une personne souffrant de tuberculose pulmonaire tousse, elle produit des aérosols qui contiennent des mycobactéries. Ces aérosols restent en suspension dans l'air et, en s'asséchant, deviennent des microgouttelettes qui peuvent, une fois inhalées, se déposer dans les alvéoles pulmonaires. Les macrophages alvéolaires phagocytent et détruisent ces mycobactéries. Si la quantité de mycobactéries est trop importante, ces dernières vont se multiplier à l'intérieur des macrophages. L'immunité à médiation cellulaire et l'hypersensibilité retardée sont alors stimulées. Au site d'implantation,

l'infection est normalement contenue et la maladie ne se développe pas. Par la suite, on assiste à une dissémination lymphatique régionale de même qu'à une bactériémie occulte spontanément résolutive qui ensemence des sites comme les apex pulmonaires, le cortex rénal et la métaphyse des os longs (Rivest *et al.*, 2017).

Après la primo-infection, 90 % des personnes en bonne santé seront porteuses d'une infection tuberculose latente (ITL) et ne développeront jamais une maladie active. Environ 5 % des personnes immunocompétentes nouvellement infectées sont incapables d'inhiber efficacement la réplication des bacilles et l'infection progresse vers une tuberculose active en l'espace de 18 à 24 mois (tuberculose primaire progressive). L'autre 5 % développera à un moment ou à un autre de sa vie une tuberculose active après une période variable de latence. Lorsque l'infection progresse rapidement vers une tuberculose active (tuberculose primaire progressive), la maladie peut se manifester de façon bénigne et se résoudre spontanément (Figure 5) (Rivest *et al.*, 2017).



**Figure 5:** Histoire naturelle simplifiée de la tuberculose (TB) (Nguyen, 2014)

### I.3.3. Primo-infection tuberculose

La primo-infection tuberculose (PIT) traduit le premier contact de l'organisme avec le BK et c'est de loin la forme la plus fréquente puisqu'un tiers de la population mondiale est infecté par le BK. Dans la grande majorité des cas, elle est asymptomatique et se traduit par un simple virage des réactions cutanées tuberculiniques. La PIT est dite alors latente (Toujani *et al.*, 2015).

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'infection tuberculose latente (ITL) comme un état caractérisé par une réponse immunitaire persistante à une stimulation

par des antigènes de *M. tuberculosis*, sans signes cliniques manifestes de tuberculose active. La durée de la période de latence varie et des personnes en bonne santé peuvent être porteuses de l'ITL pendant toute leur vie. Chez une faible proportion d'entre elles (environ 5 % à 15 %), il y a réactivation de l'infection, souvent dans les deux à cinq premières années suivant l'infection (**Kiazyk et Ball, 2017**).

Dans environ 10 % des cas, la PIT est symptomatique ou patente, associée à des manifestations cliniques et/ou radiologiques. Elle peut se manifester, par une toux, une asthénie, un fléchissement de l'état général avec une fièvre modérée (**Tableau 1**) (**Toujani et al., 2015**).

**Tableau 1** : Infection tuberculeuse et maladie (tuberculose pulmonaire) (**Fraisse, 2020**)

<b>Infection</b>	
<b>Bacilles tuberculeux dans l'organisme</b>	
<b>Réaction tuberculique généralement positive (délai de 1 à 3 mois)</b>	
<b>Infection « latente »</b>	<b>Tuberculose</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de symptôme</li> <li>• Radio généralement normale</li> <li>• Prélèvements respiratoires généralement négatifs</li> <li>• Pas de contagion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptômes (toux, fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement)</li> <li>• Radio généralement anormale</li> <li>• Prélèvements respiratoires généralement positifs</li> <li>• Contagion (avant le traitement)</li> </ul>

#### **I.3.4. Facteurs de risque de la tuberculose**

Sont des facteurs qui augmentent le risque et le taux de progression d'une tuberculose latente vers une infection active (**Nay et Barbier, 2017**). Le facteur de risque le plus important est une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le risque qu'une infection tuberculose latente ITL évolue en tuberculose active est de 100 fois plus élevé chez les personnes Co-infectées par le VIH et l'ITL. Et ce risque demeure sensiblement élevé, même après un traitement antirétroviral réussi (**Kiazyk et Ball, 2017**).

D'autres comorbidités et états liés à la réactivation de l'ITL sont répartis en diverses catégories de risque (élevé, modéré, légèrement élevé, faible ou très faible), selon les facteurs de risque qui y sont associés. La catégorie à haut risque comprend, entre autres, les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse, les greffés sous immunosuppresseurs et les patients atteints de silicose. Le risque est modéré chez les patients qui prennent des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), lesquels sont prescrits pour le traitement de nombreuses affections auto-immunes et

inflammatoires, ou des glucocorticoïdes, ainsi que pour les personnes atteintes de diabète (tous types) et les enfants de moins de quatre ans qui ont récemment été infectés. Enfin, le risque de réactivation de l'ITL est légèrement accru chez les personnes qui font une consommation excessive d'alcool, qui fument la cigarette, qui ont une insuffisance pondérale ou qui sont dénutries (**Kiazyk et Ball, 2017**).

L'incidence de la tuberculose est plus élevée dans ces groupes que dans la population en général. L'immunosuppression est un facteur commun à la majorité des états qui augmente le risque de réactivation (**Tableau 2**) (**Kiazyk et Ball, 2017**).

**Tableau 2** : Autres facteurs de risque de la tuberculose (**Aazri et al., 2020**)

Facteurs de risque	Pourcentages
Le bas niveau socioéconomique	70,3 %
La promiscuité	20,3 %
L'absence de vaccination	5 %
Le contage tuberculeux récent	31,9 %
Le tabagisme	31,2 %
Le cannabisme	10 %
La consommation de kif	14,5 %
L'alcoolisme	6,5 %
Des comorbidités à type de diabète	8,7 %
Hypertension artérielle (HTA)	8 %
Un néoplasie évolutif	3,2 %

### I.3.5. Symptômes généraux de la tuberculose

Classiquement, les symptômes de la tuberculose s'installent progressivement et persistent plus de 3 semaines. Ces symptômes, associant des signes généraux et respiratoires, sont non spécifiques occasionnant un retard de diagnostic et un risque de contamination de l'entourage (**Toujani et al., 2015**).

Les signes généraux sont marqués par une fièvre généralement modérée et à prédominance nocturne. Elle peut prendre un aspect oscillant avec des frissons dans certaines formes sévères. Les sueurs nocturnes sont très fréquentes, surtout dans les formes évoluées de tuberculose. Une altération de l'état général est observée mais souvent négligée par les patients. L'amaigrissement peut, dans les formes graves, dépasser 10 kg. L'anorexie et les malaises, fréquents dans la tuberculose évoluée, peuvent être les seuls signes de la maladie. La toux peut être absente au début de la maladie, puis devient de plus

en plus fréquente et survient surtout le matin. Elle peut être non ou peu productive. Une toux fréquente et nocturne témoigne souvent d'une forme évoluée (**Toujani et al., 2015**).

Des signes cliniques extra-respiratoires peuvent s'y associer et dépendent de la localisation de la maladie. La tuberculose pulmonaire peut être diagnostiquée dans un contexte aigu, à l'occasion d'une complication (hémoptysie, épanchement pleural, pneumothorax) ou d'une infection broncho-pulmonaire aiguë (**Toujani et al., 2015**).

### **I.3.6. Diagnostic de la tuberculose**

Le diagnostic de la tuberculose (TB) est évoqué par la présence des signes cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques (**Bouskraoui et Piro, 2020**).

#### **I.3.6.1. Diagnostic direct**

Le traitement des échantillons pour recherche de mycobactéries suit toujours le même processus en vue d'un double objectif :

-D'une part, de pratiquer un examen permettant de fournir une réponse rapide. L'examen microscopique à la recherche de BAAR est le plus courant. En fonction du contexte, d'autres méthodes pourront également être mises en œuvre.  
-D'autre part, de procéder à une mise en culture, avec des délais de réponse prolongés, qui aura pour mérite de sensibiliser le diagnostic mais aussi d'isoler la bactérie. Il sera alors possible de l'identifier, de mesurer sa sensibilité aux antibiotiques et éventuellement de procéder à des études d'ordre épidémiologique (**Guillet-Caruba et al., 2014**).

#### **❖ Examen microscopique**

L'examen microscopique direct est un outil très simple et rapide renseignant sur la présence de BAAR dans les échantillons biologiques. Dans la démarche diagnostique de tuberculose pulmonaire associée à des signes clinico-radiologiques, voire histologiques, l'examen direct renseigne sur le caractère bacillifère et donc contagieux du patient, permettant ainsi de conforter voire d'imposer l'isolement respiratoire du patient et de dépister les éventuels contacts. Cette étape clé repose le plus souvent sur une coloration fluorescente à l'auramine, plus sensible que celle de Ziehl Neelsen (coloration de référence). Le résultat microscopique est un résultat quantitatif dénombrant le nombre de BAAR par frottis ou par champ. Un examen direct négatif permet d'exclure l'éventualité d'un cas bacillifère ou très bacillifère mais n'exclut en aucun cas le fait que le patient puisse être pauci-bacillifère et donc éventuellement contagieux (**Guillet-Caruba et al., 2014**).

### ❖ Culture et identification rapide de *Mycobacterium tuberculosis*

Bien que la croissance des mycobactéries du complexe tuberculosis soit très lente, le diagnostic de tuberculose et la culture demeurent indissociables. Associée à une étape préalable de décontamination-fluidification pour les prélèvements provenant de cavités ouvertes, la culture reste la méthode la plus sensible. Elle permet également d'isoler la souche, support technique nécessaire à l'identification d'espèce et aux tests de sensibilité aux antituberculeux. La méthode la plus performante associe culture en milieu solide et liquide. Le délai de culture est fonction de la charge bactérienne et peut être corrélé aux résultats de l'examen direct. Les cultures en milieu solide se positivent en 2 à 6 semaines. La plupart des milieux liquides sont couplés à une détection automatique de la croissance (Guillet-Caruba *et al.*, 2014).

### ❖ Méthodes moléculaires (Diagnostic direct par amplification génique)

Des tests d'amplification d'acides nucléiques (TAAN) existent depuis maintenant plusieurs années comme moyen de détection directe rapide des microorganismes dans les spécimens biologiques (Rivest *et al.*, 2017).

#### -Test d'hybridation inverse sur bandelettes (MTBDR<sup>®</sup>plus, Hain LifeScience)

Ces tests correspondent à une amplification multiplex d'ADN couplée à une hybridation sur bandelettes et sont utilisées en routine pour l'identification des mycobactéries, mais aussi pour la détection de la résistance aux antituberculeux (Guillet-Caruba *et al.*, 2014).

#### -Test Xpert MTB/RIF<sup>®</sup>

Le test Xpert MTB/RIF<sup>®</sup> est un test moléculaire unitaire qui permet la détection dans les prélèvements cliniques des fragments d'ADN du génome des mycobactéries du complexe tuberculosis et leur éventuelle résistance à la rifampicine en deux heures. Il est réalisé sur la plateforme GenXpert<sup>®</sup> (Cepheid). Ce test automatisé semi-quantitatif de PCR en temps réel permet de réaliser, à la demande et dans une seule cartouche, les différentes étapes d'extraction, purification, amplification d'ADN, hybridation des sondes et détection multiplex. L'amplification génique cible la région de 81 pb du gène *rpoB*, qui code la sous-unité bêta de l'ARN polymérase et qui héberge les principales mutations responsables de la résistance à la rifampicine. Cinq sondes de type « balise moléculaire » couvrent l'ensemble de cette région et s'hybrident avec les séquences sauvages (Guillet-Caruba *et al.*, 2014).

#### -Tests en développement

L'amplification génique est également utilisée pour la recherche de petits fragments d'ADN mycobactérien dans l'urine (ADN transrénal). En cours de développement depuis

quelques années mais non encore commercialisée, cette méthode alternative à l'examen microscopique des expectorations permettrait de détecter à la fois les tuberculoses pulmonaires et extra-pulmonaires, notamment chez les enfants ou les patients infectés par le VIH (Guillet-Caruba *et al.*, 2014).

### I.3.6.2. Diagnostic indirect (Diagnostic immunologique)

Les tests de libération d'interféron gamma (IGRA) et l'intradermo réaction (IDR) visent à mettre en évidence la mémoire immunitaire suite à un contact avec une mycobactérie du complexe tuberculosis. L'IFN-gamma est une des cytokines clé sécrétée par les lymphocytes T en réponse à l'infection à *M. tuberculosis* (Bonnet, 2011). Le diagnostic de la tuberculose repose classiquement sur l'examen clinique, l'IDR à la tuberculine, les examens radiologiques prescrits en fonction des signes cliniques et l'examen bactériologique (Aubry et Gaüzère, 2021).

#### ❖ Intradermoréaction (IDR) à la tuberculine

L'IDR est un test cutané explorant l'hypersensibilité de type retardée induite *in vivo* par l'injection de tuberculine dans le derme à la face antérieure de l'avant-bras. La tuberculine contient un mélange de nombreux peptides mycobactériens différents («purified protein derivatives», PPD) dont la plupart sont partagés entre *M. tuberculosis* et le vaccin BCG d'origine bovine et dans une moindre mesure, avec plusieurs espèces de mycobactéries atypiques environnementales. L'objectif de l'intradermoréaction à la tuberculine est le dépistage de la tuberculose chez les enfants contacts d'un tuberculeux contagieux afin de traiter et guérir le plus rapidement possible les patients atteints de tuberculose active. Critère du diagnostic dans toutes les formes de tuberculose chez l'enfant et la tuberculose extra-pulmonaire chez l'adulte (Figure 6) (Oulad kouider et Benkhaled, 2019).



**Figure 6** : Réalisation d'un test de sensibilité à la tuberculine  
(Bouheraoua, 2013 ; Coulibaly, 2018)

### ❖ Tests IGRA

Ils reposent sur la détection de la production d'IFN-gamma par les cellules mononuclées sanguines du patient après contact avec des protéines spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* : ESAT-6, CFP-10 et TB7.7. Ces protéines sont délétées dans les souches de BCG. Deux familles de tests sont généralement disponibles : le Quantiféron basé sur la mesure de la production in vitro d'IFN-gamma par test Elisa (Quantiféron-TB®) et le test appelé T-SPOT-TB® basé sur une technique d'ELISPOT quantifiant le nombre de cellules mononuclées sanguines capables de produire de l'IFN-gamma en réponse à un contact avec ces différents antigènes (Guillet-Caruba *et al.*, 2014).

### I.3.7. Formes cliniques de la tuberculose

L'infection due au bacille tuberculeux (BK) peut se présenter sous diverses formes : pulmonaires dans deux tiers à trois quarts des cas, et/ou extrapulmonaires. Seule la forme pulmonaire de la tuberculose est contagieuse (Billy et Perronne, 2004).

#### I.3.7.1. Tuberculose pulmonaire commune

La tuberculose pulmonaire, c.-à-d., la tuberculose qui touche les poumons, est la forme la plus fréquente de la maladie et concerne plus de 80 % des cas. Cette forme de tuberculose peut être contagieuse (Dlodlo, 2019).

La tuberculose pulmonaire peut se présenter sous une forme classique : des lésions situées essentiellement dans les lobes supérieurs et les segments postérieurs ou alors sous forme de miliaire qui est une dissémination dans tout l'organisme de la tuberculose. Il existe également la forme pleurale avec un épanchement pleural. La dernière forme pulmonaire est la pneumonie tuberculeuse liée à l'ensemencement massif de BK dans le parenchyme sain à partir d'une lésion excavée associée à une réaction inflammatoire intense qui ressemble à une pneumonie communautaire Yom(bi et Olinga, 2015).

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 (Billy et Perronne, 2004).



Les examens biologiques courants sont peu contributifs. La vitesse de sédimentation peut être normale ou élevée. L'intradermoréaction (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) (**Figure 7**) (**Billy et Perronne, 2004**).



**Figure 7:**Malade atteint de tuberculose pulmonaire (**Coulibaly, 2018**)

#### **a. Tuberculose milliaire**

C'est une infection généralisée, disséminée par voie hémotogène (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 (**Figure 8**) (**Billy et Perronne, 2004**).



**Figure 8 : Radiographie pulmonaire au cours d'une tuberculose miliaire.**

**(Coulibaly, 2018)**

### **b. Tuberculose pleurale**

La tuberculose pleurale est une affection du sujet jeune avec une nette prédominance masculine. En outre, il est prouvé que le VIH est le facteur de risque le plus important de survenue de la tuberculose et que la tuberculose est la première infection opportuniste au cours de l'infection par le VIH (**Bemba et al., 2017**).

#### **I.3.7.2. Tuberculose extra-pulmonaire**

La tuberculose extra-pulmonaire est la forme de tuberculose qui atteint des organes autres que les poumons, le plus souvent la plèvre, les ganglions lymphatiques, la colonne vertébrale, les os et les articulations, les voies génito-urinaires, le système nerveux et l'abdomen. La tuberculose peut en fait toucher n'importe quel organe et se répandre dans tout le corps. Cette forme de tuberculose n'est généralement pas contagieuse (**Dlodlo, 2019**).

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. Le diagnostic repose sur l'isolement du BK (urines, liquide céphalorachidien (LCR) ou sur l'anatomopathologie (ganglion, os, moelle osseuse, etc.) (**Billy et Perronne, 2004**).

#### **❖ Tuberculose ganglionnaire**

Les adénopathies sont la forme de tuberculose extra pulmonaire 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 pleur pulmonaire 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.

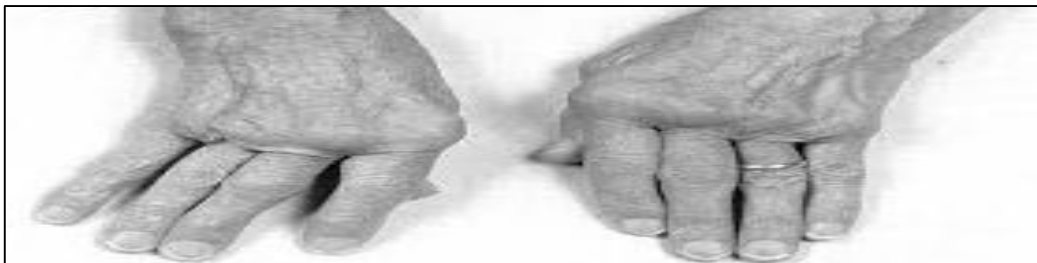
La biopsie exérèse permet mieux d'isoler le BK et d'objectiver une histologie évocatrice. Des évolutions paradoxales peuvent survenir sous traitement adapté, telles que l'apparition ou l'augmentation de ganglions, une fistulisation. Ces manifestations ne signifient pas obligatoirement l'échec du traitement, mais correspondent à une réactivité exacerbée aux antigènes tuberculeux (**Figure 9**) (Billy et Perronne, 2004).



**Figure 9** : Patiente ayant une tuberculose ganglionnaire (Coulibaly, 2018)

❖ **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 (**Figure 10**) (Billy et Perronne, 2004).



**Figure 10**: Patiente présentant une tuberculose ostéo-articulaire (Coulibaly, 2018)

### ❖ Pleurésie, péricardite et péritonite tuberculeuses

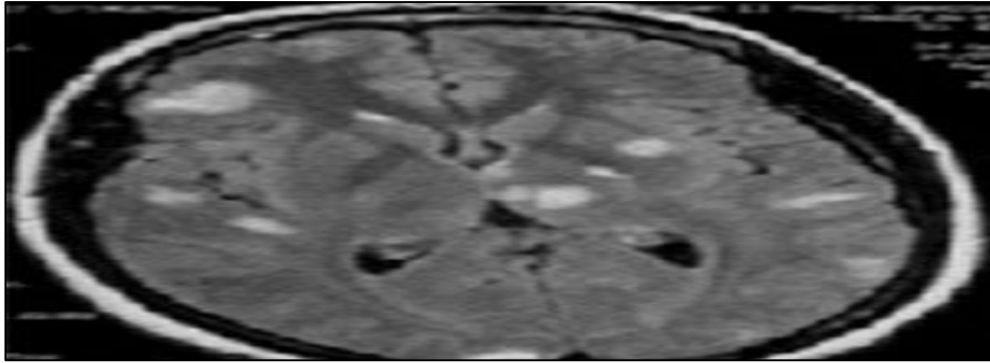
L'extension à la plèvre ou au péricarde se fait par suffusion de contiguïté. Les pleurésies et péricardites tuberculeuses sont classiquement décrites dans les semaines ou mois suivant une primo-infection. Cependant, ces atteintes séreuses peuvent être concomitantes d'une tuberculose pulmonaire active 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 (adénopathie, intestin, salpingite), 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 (**Figure 11**) (**Billy et Perronne, 2004**).



**Figure 11:** Patientte présentant une tuberculose péritonéale (**Coulibaly, 2018**)

### ❖ 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 (**Figure 12**) (**Billy et Perronne, 2004**).



**Figure 12:**Tuberculomes (taches blanches) au cours d'une tuberculose neuroméningée  
(Coulibaly, 2018)

#### ❖ Tuberculose urogénitale

Une tuberculose rénale peut survenir quelle que soit la forme de tuberculose. Souvent il est retrouvé de façon concomitante 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. 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. 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 (Billy et Perronne, 2004).

#### ❖ 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 des troubles sévères de malabsorption (Billy et Perronne, 2004).

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 (**Billy et Perronne, 2004**).

#### ❖ Tuberculose disséminée

La miliaire tuberculeuse (MT) constitue la forme la plus grave de la tuberculose résultant de la dissémination, le plus souvent hémotogène, du bacille tuberculeux dans l'ensemble des viscères de l'organisme. Le caractère disséminé de cette forme incite à la recherche d'une localisation méningée. Devant toute suspicion clinique, une ponction lombaire et/ou une IRM cérébrale sont demandées afin de mettre en évidence une lésion du système nerveux central et d'adapter ainsi le choix thérapeutique. Malgré l'efficacité prouvée des antituberculeux, le taux de mortalité reste élevé en rapport avec des complications évolutives et au terrain sur lequel elle survient (**Ben Amar et al., 2014**).

### I.3.8. Traitement de la tuberculose

Une fois le diagnostic posé, le traitement de la tuberculose répond à des schémas standardisés qui dépendent de la catégorie de malade (**Ben Amar et al., 2014**).

#### I.3.8.1. Principes du traitement antituberculeux

Une lésion tuberculeuse comporte 2 populations bacillaires différentes :

- **Une population très riche**, présente dans les cavernes, dont la multiplication rapide est responsable du développement de colonies d'emblée résistantes à chacun des antibiotiques, ce qui interdit la monothérapie et justifie une phase initiale de traitement intensif basé sur l'administration simultanée de plusieurs antibiotiques (**Ben Amar et al., 2014**).
- **Une population à multiplication plus lente**, présente dans les foyers caséux solides et dans les macrophages, moins accessible aux antibiotiques et pouvant être à l'origine de rechutes. L'éradication de ces bacilles nécessite une phase de consolidation prolongée sur plusieurs mois (**Ben Amar et al., 2014**).

##### I.3.8.1.1. Médicaments antituberculeux.

Quatre antituberculeux sont utilisés en 1<sup>er</sup> ligne :

- **Isoniazide et la rifampicine** : dits antituberculeux majeurs car ils ont les propriétés suivantes : ils sont bactéricides ; leur bonne diffusion leur permet d'atteindre les bacilles intra- et extracellulaires ; la résistance naturelle du bacille tuberculeux à ces médicaments est relativement rare (**Ben Amar et al., 2014**).
- **Administration simultanée de ces 2 antibiotiques** : permet une réduction rapide du nombre de BK extracellulaires et donc une négativation rapide des expectorations (**Ben Amar et al., 2014**).

- **Pyrazinamide** : efficace sur les bacilles intracellulaires, permet d'abrégé la durée du traitement (**Ben Amar et al., 2014**).

- **Ethambutol** : Tuberculostatique, moins actif que les précédents, mais efficace sur les souches qui leur sont résistantes. Outre ces 4 médicaments essentiels, la streptomycine peut, dans certains cas, remplacer l'éthambutol (**Ben Amar et al., 2014**).

#### I.3.8.1.2. Schémas thérapeutiques

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

- **une phase initiale ou intensive** : qui dure deux mois et qui sert à détruire rapidement les bacilles de *M. tuberculosis*, à prévenir l'apparition de bacilles résistants et à faire disparaître la contagiosité.

- **une phase d'entretien** : de durée variable selon la situation clinique. Cette phase sert à stériliser les lésions et prévenir ainsi les rechutes. En pratique, il existe trois situations cliniques nécessitant des schémas thérapeutiques différents :

- Les nouveaux cas.
- Les cas de retraitement.
- La tuberculose multirésistante: TB-MR (**Ben Amar et al., 2014**).

##### A. Schémas thérapeutiques pour les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire

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

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

Certains auteurs envisagent une trithérapie lorsque le risque de résistance est jugé minime. La phase initiale doit être prolongée d'un mois si l'examen direct est encore positif à 2 mois et si le résultat de l'antibiogramme n'est pas encore disponible (**Ben Amar et al., 2014**).

##### B. Schémas thérapeutiques pour les patients antérieurement traités

Chez tous les patients tuberculeux ayant déjà suivi un traitement, l'historique du traitement antérieur doit être bien documenté afin d'évaluer le risque de résistance. Il est par ailleurs recommandé, chaque fois que cela est possible, d'effectuer une mise en culture et un antibiogramme au début du traitement afin de détecter précocement une éventuelle

résistance, notamment une multirésistance, celle-ci étant 5 fois plus fréquente en cas de retraitement que chez les nouveaux cas (15 % vs 3 %) (**Ben Amar et al., 2014**).

### C. Autres traitements pharmacologiques

Les autres traitements sont les suivants :

- **Corticothérapie** : elle est discutée en cas de péricardite, méningite, miliaire, tuberculome cérébral et obstruction bronchique, surtout chez l'enfant.
- **Vitamine B6** : indiquée chez les patients à risque (grossesse, alcoolisme, dénutrition, neuropathie préexistante, insuffisance rénale, infection par le VIH) dans le but de prévenir la neuropathie périphérique causée par l'isoniazide.
- **Compléments alimentaires** : en cas de dénutrition (**Ben Amar et al., 2014**).

### I.3.8.2. Modalités pratiques du traitement

#### A. Bilan préthérapeutique

Ce bilan est essentiellement clinique et comporte :

- La pesée du malade en vue d'adapter la posologie des médicaments au poids.
- Un interrogatoire minutieux à la recherche de pathologies nécessitant d'adapter le traitement (neuro-psychiques, hépatiques ou rénales), ainsi que les prises médicamenteuses concomitantes (contraceptifs, digitaliques), susceptibles d'avoir leurs métabolismes modifiés par le traitement antituberculeux.
- Un dosage initial des transaminases, de la créatinine et de l'acide urique est souhaitable en prévision d'éventuels effets indésirables.
- Un bilan ophtalmique : champs visuels, vision des couleurs et fond d'œil (**Ben Amar et al., 2014**).

#### B. Règles générales du traitement

L'administration des médicaments obéit aux règles suivantes :

- Elle est quotidienne. Dans certains pays, en phase de continuation, un traitement intermittent est envisagé, 3 fois par semaine, sauf chez les patients infectés par le VIH. Cependant, le taux de rechute lors d'un traitement intermittent semble être supérieur à celui de l'administration quotidienne des médicaments, surtout lorsqu'il existe des cavernes tuberculeuses, de même que la négativation des expectorations est plus tardive.
- La dose totale est administrée en une prise unique. En cas d'intolérance digestive, cependant, le traitement peut être administré en 2 prises.
- Le traitement doit être administré à jeun afin d'obtenir une absorption maximale de la rifampicine et de l'isoniazide.



- La supervision directe du traitement (directly observed treatment [DOT]) est recommandée, notamment durant la phase initiale, afin de limiter les risques d'interruption du traitement et donc de résistance acquise au traitement (**Ben Amar et al., 2014**).

### **C. Isolement en milieu hospitalier**

L'hospitalisation du patient tuberculeux n'est ni obligatoire ni médicalement nécessaire. L'isolement, qui peut être réalisé à l'hôpital ou à domicile, sert à protéger l'entourage d'une éventuelle source de contagion laquelle peut être évaluée à 10 à 15 jours. Lorsque la tuberculose n'est pas contagieuse, que les patients ne présentent pas de pathologies concomitantes et qu'ils vivent dans un milieu social favorable, le traitement peut être effectué en ambulatoire. La levée de l'isolement peut être décidée au vu de l'amélioration clinique, du retour à l'apyrexie et d'une négativation de l'examen microscopique direct des crachats. En cas de doute sur l'existence d'une résistance des bacilles (zone d'endémie, patient multitraité. . .), l'isolement doit être prolongé (**Ben Amar et al., 2014**).

#### **I.3.8.3. Suivi du traitement**

Un suivi régulier du patient est nécessaire dans le but d'évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement et de détecter tout effet indésirable éventuel (**Ben Amar et al., 2014**).

#### **I.3.8.4. Durée du traitement**

La durée du traitement est de 6 mois pour les tuberculoses pulmonaires ainsi que pour les tuberculoses extra-pulmonaires, excepté dans les tuberculoses neuroméningées où elle est de 9 à 12 mois. Pour les tuberculoses ostéo-articulaires, il y a discussion entre un traitement conventionnel de 6 mois versus un traitement de 9 à 12 mois (**Yombi et Olinga, 2015**).

#### **I.3.8.5. Effets indésirables des médicaments antituberculeux**

Les effets indésirables aux médicaments antituberculeux de première ligne s'observent dans 0,7 à 14 % des cas tout en sachant que ce taux, augmente en cas de traitement de deuxième ligne. Les patients doivent être examinés à chaque contrôle afin de déceler d'éventuels effets indésirables des médicaments et évaluer l'observance. Tout effet indésirable diagnostiqué doit être signalé et pris en charge rapidement. Il n'est généralement pas nécessaire de surveiller les fonctions hépatiques et rénales, ou la numération plaquettaire, pour les patients recevant des médicaments de première ligne, à moins qu'ils ne présentent des anomalies à la base ou des signes cliniques évocateurs de toxicité grave tels qu'un ictère ou des vomissements répétés. Une mauvaise prise en charge

des effets indésirables contribue à l'inobservance et à l'interruption du traitement (**Tritar et al., 2018**).

**a. Effets indésirables mineurs**

En général, il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement antituberculeux, car habituellement les effets disparaissent spontanément et l'interruption du traitement risque d'être plus nocive. Cependant, ils doivent être signalés (**Tritar et al., 2018**).

**b. Effets indésirables majeurs**

Interrompre le traitement et adresser rapidement le patient vers une consultation spécialisée (**Tritar et al., 2018**).

### **I.3.9. Prévention de la tuberculose**

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

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

- Diminuer le risque de contact potentiel avec le germe par des mesures visant le patient potentiellement contaminant et les sujets en contact avec lui, particulièrement en milieu hospitalier.
- Diminuer le risque de développer une infection tuberculeuse suite à un contact avec un patient bacillifère en stimulant la réponse immunitaire spécifique grâce à la vaccination par le BCG (**Abouda et al., 2014**).

#### **I.3.9.1. Mesures de prévention de contact**

La principale mesure de prévention de la transmission est « l'isolement » du patient, qui doit être hospitalisé en chambre individuelle, ou dans une unité dédiée aux tuberculeux et signalée en tant que telle. Il doit être sensibilisé sur le risque de contamination qu'il présente et doit limiter ses déplacements au sein de la structure hospitalière en portant un masque de type « masque chirurgical » à chaque sortie de sa chambre (**Abouda et al., 2014**).

Par ailleurs, la chambre du patient doit être suffisamment aérée afin d'assurer le renouvellement régulier de l'air. Actuellement, les chambres à flux et les chambres à pression négative représentent des moyens efficaces pour éviter la diffusion du germe dans le reste du service. De même, tout matériel contaminé doit être désinfecté d'une manière efficace contre le BK. Enfin, d'autres mesures visent les sujets en contact avec le patient,

comme le personnel médical, qui doivent porter un masque de type «» (FFP) à chaque fois qu'ils rentrent dans la chambre. Ce personnel doit être soumis à une surveillance dans le cadre de la médecine de travail par la pratique régulière d'IDR et de radiographie du thorax (Abouda *et al.*, 2014).

### **I.3.9.2. Vaccination par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG)**

Le vaccin BCG contient une forme vivante, mais atténuée, de *Mycobacterium bovis*. Il est administré afin de stimuler la réponse des mécanismes de défense immunitaire de l'hôte face aux bacilles tuberculeux. Chez l'enfant, le vaccin confère une protection élevée contre les formes graves de tuberculose, comme la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire. Chez l'adolescent et le jeune adulte, il confère une protection bien moins importante contre la tuberculose pulmonaire et ne contribue donc que très peu à réduire la dissémination des bacilles tuberculeux dans la communauté (Dlodlo, 2019).

Le vaccin BCG confère un effet protecteur contre la lèpre et les ulcères de Buruli. La vaccination par le BCG fait partie du programme élargi de vaccination (PEV) de la plupart des pays. Il est recommandé d'administrer le vaccin à la naissance ou le plus tôt possible, mais il ne doit pas être administré aux enfants infectés par le VIH. Le vaccin est injecté par voie intradermique dans la partie supérieure du bras gauche, à la dose de 0,05 mL pour les enfants de moins d'un an (0,1 ml pour les enfants de plus d'un an). Il n'y a pas d'argument scientifique en faveur d'une revaccination par le BCG. Le développement d'un vaccin plus efficace fait partie des priorités de la stratégie globale de lutte contre la tuberculose (Dlodlo, 2019).

*Chapitre II*  
*Epidémiologie de la*  
*tuberculose*

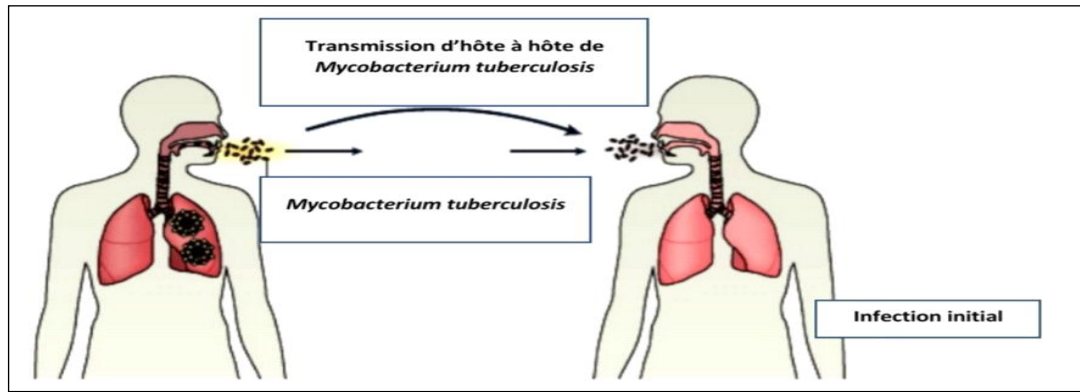
L'épidémiologie décrit les variations de fréquence des maladies dans les groupes humains, recherche les déterminants de ces variations, et vise à la compréhension des causes des maladies et à l'amélioration de leurs traitements et moyens de prévention (Valleron, 2006).

En dépit de la stabilisation de son incidence dans les pays industrialisés, la tuberculose reste une préoccupation mondiale avec des incidences parfois élevées comme en Europe de l'Est, en Asie du Sud-Est et en Afrique sub-saharienne. On compte dans le monde une nouvelle infection par le bacille tuberculeux chaque seconde et un tiers de la population mondiale est actuellement infecté par *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent pathogène responsable de la maladie (Ferdinard *et al.*, 2007).

### II.1. Transmission de tuberculose (TB)

La tuberculose est une maladie contagieuse, due au bacille de Koch (souches du complexe *Mycobacterium tuberculosis*) (Quintana-Murci, 2021). Cet agent infectieux est transmis par aérolisation de fines particules de salive (Yombi et Olinga, 2015) par voie respiratoire (Grosset, 2003), c'est à dire via des gouttelettes contenant les bactéries et expectorées généralement par la toux des malades (Quintana-Murci, 2021). Les patients présentant une cavité tuberculeuse dans leurs poumons sont la principale source de transmission de la tuberculose (Grosset, 2003). L'inhalation d'un petit nombre de gouttelettes contaminées suffit pour infecter un individu (Quintana-Murci, 2021).

Après contact avec un patient qui présente une tuberculose pulmonaire, 30 à 65% des patients vont être contaminés. On sait par exemple qu'au sein d'une famille, 30 à 65% des gens vont contracter le BK contre 0.2% dans des contacts peu étroits (Yombi et Olinga, 2015). Une personne tuberculeuse non traitée peut infecter de 5 à 15 personnes en moyenne chaque année (Quintana-Murci, 2021). Ceci va dépendre de l'intensité de la toux, des expectorations et de la durée d'exposition. Une fois le BK contracté, il va se multiplier dans les macrophages pulmonaires. Après une incubation de 6 à 8 semaines, le BK envahit les voies lymphatiques, les ganglions hilaires et la circulation sanguine. L'organisme va réagir en développant une immunité cellulaire qui va entraîner une guérison spontanée dans les six mois chez 90 à 95% des patients (Figure13) (Yombi et Olinga, 2015).



**Figure 13** : mode de transmission majeur interhumaine de la tuberculose  
(Kevin et Alame, 2016)

## II.2. Populations à risque

Du fait de l'histoire naturelle de la tuberculose, le risque accru de développer une tuberculose maladie est lié au risque d'exposition au bacille et d'infection tuberculeuse, puis au risque de progression vers la maladie une fois l'infection acquise (Che et Antoine, 2012).

La tuberculose va donc principalement affecter :

- **Les personnes ayant été en contact étroit avec un cas contagieux**

Par exemple l'entourage familial d'un cas ; c'est au contact direct des personnes contagieuses que le risque d'infection est le plus grand et c'est parmi les personnes vivant sous le même toit que l'on retrouve les taux d'infections secondaires les plus importants (Che et Antoine, 2012).

- **Les personnes ayant vécu ou vivant dans une zone de forte prévalence de tuberculose**

Par exemple l'Afrique subsaharienne, grandes agglomérations, prisons. Ces personnes ont une probabilité plus élevée d'avoir été ou d'être en contact avec le bacille de la tuberculose, et donc d'être infectées. On peut distinguer deux situations : les pays de faible endémicité où la prévalence de la tuberculose était élevée il y a plusieurs décennies, dans cette situation, la proportion de sujets âgés parmi les cas de tuberculose est importante ; les pays de forte prévalence, où ce sont essentiellement les jeunes adultes qui vont être affectés. Cela reflète la structure par âge des populations et la tendance à la hausse des taux d'incidence dans certaines régions (Che et Antoine, 2012).

- **Les personnes qui ont un risque accru de développer la maladie après une infection**

Du fait d'une moindre efficacité de leur système immunitaire (Che et Antoine, 2012).

### II.3. Facteurs de contagiosité

La contagiosité des patients atteints de tuberculose pulmonaire active non traitée est très variable. Certaines souches de *M. tuberculosis* sont plus contagieuses, et les patients qui ont des frottis de crachats positifs sont plus contagieux que ceux qui ont des résultats positifs qu'à la culture. En cas de maladie caverneuse (laquelle est étroitement corrélée à la charge mycobactérienne des crachats), les patients sont plus contagieux qu'en l'absence de maladie caverneuse (**Tierney et Nardell, 2018**).

Les facteurs environnementaux sont également importants. La transmission est favorisée par l'exposition fréquente ou prolongée à un patient non traité qui élimine un grand nombre de bacilles tuberculeux dans des logements surpeuplés, des espaces clos mal ventilés ; ainsi, les personnes vivant dans la pauvreté ou dans des établissements de soins sont particulièrement à risque. Le personnel de santé qui est en contact étroit avec des cas bacillifères présente un risque majoré (**Tierney et Nardell, 2018**).

Ainsi, les estimations de contagiosité varient considérablement ; certaines études suggèrent que seul 1 patient sur 3 atteint de tuberculose pulmonaire non traitée infecte les contacts étroits ; l'OMS estime que chaque patient non traité peut infecter 10 à 15 sujets par an. Cependant, la plupart de ceux qui sont infectés ne développent pas la maladie active (**Tierney et Nardell, 2018**).

La contagiosité diminue rapidement une fois un traitement efficace commencé ; les microorganismes sont moins contagieux même s'ils persistent dans les expectorations, et la toux diminue. Des études menées dans l'entourage des patients indiquent que la transmission ne peut plus s'effectuer après 2 semaines de traitement efficace (**Tierney et Nardell, 2018**).

La contagion est moins fréquente lors d'une dispersion par aérosol des microorganismes après l'irrigation des plaies infectées, dans les laboratoires de microbiologie ou dans les salles d'autopsie (**Tierney et Nardell, 2018**).

### II.4. Distribution géographique de la TB

#### II.4.1. Dans le Monde

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse fréquente et mortelle en dépit de l'existence d'un traitement efficace (**Tékpa et al., 2019**). Elle touche tous les pays et toutes les tranches d'âge, mais c'est une maladie qui peut être prévenue et guérie (**Belarbi et al., 2021**).



**Figure 14 :** Carte du monde relative à l'incidence de la tuberculose (pour 100 000 habitants), soit le nombre. Source : Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde en 2010 (OMS, 2010)

En 2010 l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé le nombre de nouveaux cas de tuberculose à 8,8 millions et les décès dus à la tuberculose sont estimés à 1,45 millions. Des chiffres qui restent importants, mais qui diminuent (**Che et Antoine, 2012**). Les taux d'incidence les plus élevés se retrouvaient en Afrique subsaharienne (**Figure 14**) (**Che et al., 2013**).

5 ans plus tard (en 2015), le nombre de nouveaux cas de tuberculose dans le monde est passé à 10,4 millions et la mortalité liée à cette maladie a été évaluée à 1,4 millions. L'infection par le VIH a accru le poids de la tuberculose, surtout dans les populations où la prévalence de cette dernière est forte, principalement en Afrique sub-saharienne et en Asie du sud-est (**Tékpa et al., 2019**).





**Figure 15 :** Carte du monde relative à l'incidence de la tuberculose (pour 100 000 habitants), soit le nombre. Source : Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde en 2018 (OMS, 2018)

Pour l'année 2018, l'OMS a estimé 10 millions le nombre de personnes ayant contracté la tuberculose dans le monde. Des chiffres qui ne varient pas par rapport à ceux de 2017, même si le nombre de décès diminue légèrement, passant de 1,6 millions en 2017 à 1,5 millions en 2018 (**Figure15**) (**Benkimoun, 2019**).

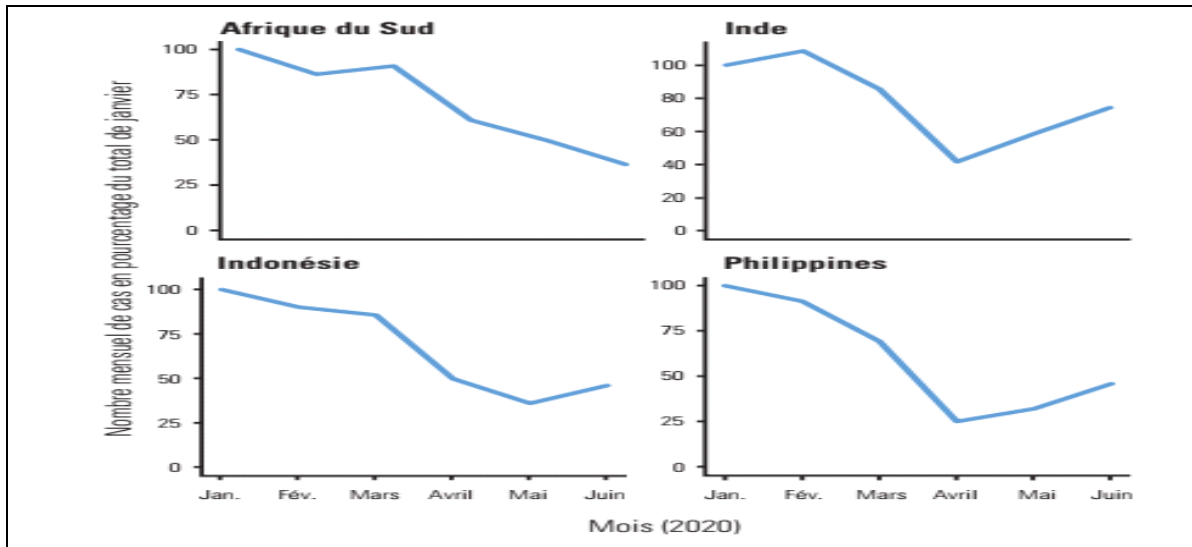
En 2019, on estime presque les mêmes chiffres que l'année 2018, 10 millions de personnes ont contracté la tuberculose. L'incidence de la tuberculose régresse d'environ 2% par an à l'échelle mondiale (**Belarbi et al., 2021**). 1,4 millions de personnes ont perdu la vie suite aux complications de cette maladie en 2019 (**Guemmouri, 2021**).

La baisse cumulée entre 2015 et 2019 se chiffre à 9 %, soit moins de la moitié de la cible fixée dans la stratégie internationale pour mettre fin à la tuberculose, qui visait une réduction de 20 % entre 2015 et 2020. On estime que le diagnostic et le traitement de la tuberculose ont permis de sauver 60 millions de vies entre 2000 et 2019. Cette année Le thème retenu par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est "le temps presse", le moment est venu de tenir nos promesses. Le moment est venu de mettre fin à la tuberculose (**Belarbi et al., 2021**).

Selon les estimations, 9,9 millions de personnes ont développé la tuberculose dans le monde en 2020. Cela concerne 5,5 millions d'hommes, 3,3 millions de femmes et 1,1 millions d'enfants. Au total, 1,5 millions de personnes sont mortes de la tuberculose en cette année (**Tableau 3**) (**OMS, 2021**).

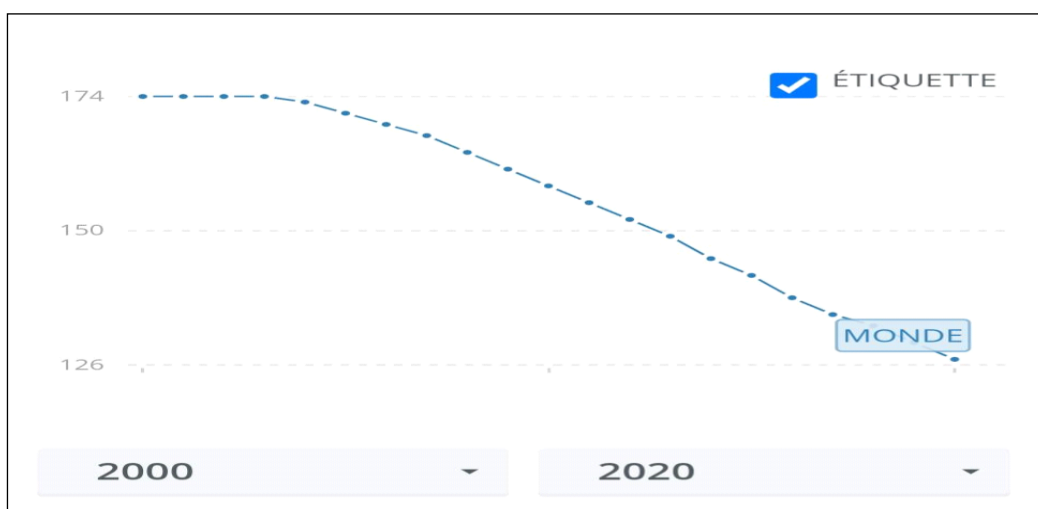
Parmi tous les nouveaux cas de tuberculose enregistrés en 2020, 86 % sont survenus dans les 30 pays présentant la plus forte charge de la maladie. Deux tiers des cas

sont concentrés dans huit pays, avec l'Inde en tête, suivie de la Chine, de l'Indonésie, des Philippines, du Pakistan, du Nigéria, du Bangladesh et de l'Afrique du Sud (**Figure 16**) (OMS, 2021).



**Figure 16:** Évolution des notifications mensuelles des cas de tuberculose dans quatre pays à forte charge de tuberculose, de janvier à juin 2020 (OMS- Genève, 2020)

L'incidence de la tuberculose régresse d'environ 2 % par an à l'échelle mondiale. La baisse cumulée entre 2015 et 2020 se chiffre à 11 %. On estime que le diagnostic et le traitement de la tuberculose ont permis de sauver 66 millions de vies entre 2000 et 2020 (**Figure 17**) (OMS, 2021).



**Figure 17:** Incidence de la TB (pour 100 000 personnes) dans le monde (OMS)

**Tableau 4** : Estimations de nouveaux cas, incidence et mortalité par la tuberculose dans le monde (OMS)

	Nombre de nouveaux cas	Incidence	Nombre de décès
<b>2010</b>	8,8 millions	128/105	1,45 millions
<b>2015</b>	10,4 millions	110/11 0000	1,4 millions
<b>2018</b>	10 millions	/	1,5 millions
<b>2019</b>	10 millions	Régresse d'environ 2%	1,4 millions
<b>2020</b>	9,9 millions	Régresse d'environ 2 %	1,5 millions

#### II.4.2. En Afrique

La région africaine continue de supporter une part importante de la charge mondiale de tuberculose (OMS- Genève, 2017). Rappelons d'abord quelques données épidémiologiques chiffrées. Un rapport de l'OMS donne des observations faites en 2003. On avait cette année-là enregistré 8,8 millions de nouveaux cas de tuberculose et 1,7 millions de décès, dont respectivement 27 et 31 % en Afrique (Labie, 2006).

En 2014 soit 28 % des 9,6 millions de cas incidents de tuberculose survenus dans le monde était enregistré en Afrique. De 2000 à 2014, la Région africaine a enregistré une baisse de 37 % du taux de mortalité par la tuberculose, le taux a diminué de 47 % chez les personnes vivant avec le VIH (OMS- Genève, 2017).

Pour l'année 2016, 2,5 millions de personnes ont contracté la tuberculose en Afrique, soit un quart des nouveaux cas de tuberculose dans le monde. Plus de 25 % des décès dus à la tuberculose surviennent dans la région africaine dont 417 000 personnes sont mortes de cette maladie en 2016 (OMS-Afrique, 2018).

En 2019, près de 2,5 millions de cas de tuberculose étaient notifiés, soit 25 % de la charge de morbidité mondiale liée à cette maladie et plus de 500.000 Africains perdent la vie chaque année, avant d'affirmer qu'il n'y a aucune excuse pour cette situation, le dépistage et le traitement étant gratuits dans tous les pays (Guemmouri, 2021).

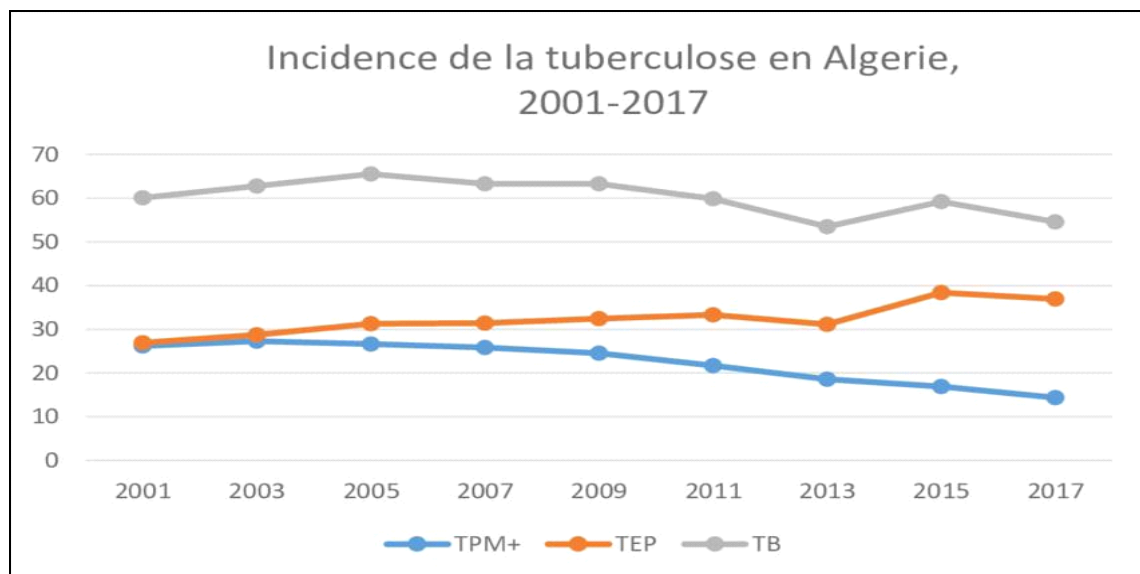
La Région africaine a réalisé des progrès contre la tuberculose, en réduisant le nombre de cas de 19 % entre 2015 et 2020, ce qui reflète un déclin de 4% à 10% par an en Afrique du Sud et plusieurs autres pays d'Afrique australe. Néanmoins, la Région a signalé 549 000 décès en 2020, ce qui représente une augmentation d'environ 2000 décès en 2019. (WHO, 2021).

### II.4.3. En Algérie

En Algérie, comme dans la plupart des pays du monde, la tuberculose, est l'une des causes majeures de morbi-mortalité, elle demeure toujours un problème de santé publique depuis l'indépendance (1962) à nos jours (**Belarbi et al., 2021**).

Depuis 2008, l'Algérie a adopté la stratégie de l'OMS en matière de lutte contre la tuberculose et est en bonne voie dans l'éradication de cette maladie. Tous ces engagements et ces investissements ont permis à l'Algérie de devenir une référence en Afrique et un vivier d'expérience pour la formation et l'échange de données avec nombre de pays du continent (**Guemouri, 2021**).

Au cours de la période 1962-2010, l'Algérie, jadis pays à haute prévalence de tuberculose et a rejoint depuis le début des années 1980 le groupe des pays à prévalence modérée, où l'incidence annuelle de la tuberculose toutes formes se situe entre 20 et 99 cas pour 100.000 habitants. En Algérie, il y a eu une élévation de l'incidence de la tuberculose ; elle est passée de 37/100.000 habitants en 1990 à 55/100.000 habitants en 2005 (**Guenoui et al., 2015**) et 81 cas pour 100 000 habitants en 2013 (**Figure 18**) (**Hamidi, 2016**).

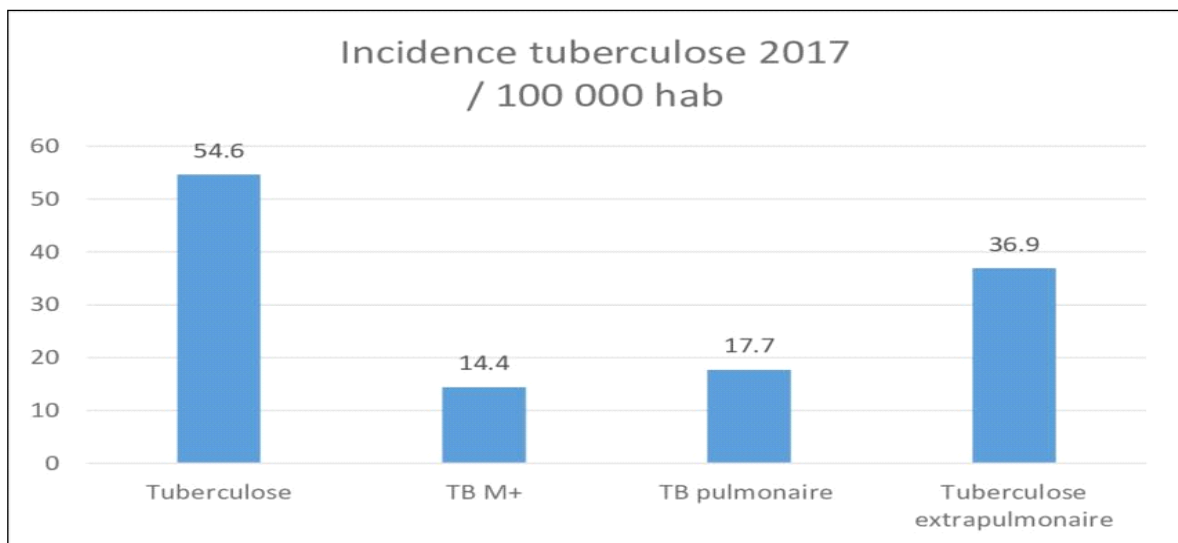


**Figure 18 :** Evolution de l'incidence de la tuberculose en Algérie, 2001-2017

**TPM+ :** tuberculose pulmonaire à microscopie positif, **TEP :** tuberculose extra-pulmonaire, **TB :** tuberculose (pulmonaire) (**Bentata, 2018**)

- **2001-2015:** le premier plan de relance de la lutte contre la tuberculose a permis d'améliorer le taux de détection (dépistage) des cas de tuberculose et le taux de succès du traitement (**Belarbi et al., 2021**).

- **2006-2015** : la réalisation du second plan de relance qui fait partie des objectifs du millénaire pour le développement (OMD) (**Belarbi et al., 2021**).
- **En 2018** : l'Algérie a enregistré 22680 cas de tuberculose toutes forme confondue soit une incidence de 54.3 cas/100000 Hbts : 5842 cas de tuberculose à frottis positif soit une incidence de 14 cas /100000 Hbts et 15408 cas de la tuberculose extra-pulmonaire soit une incidence de 40 cas /100000 Hbts (**Belarbi et al., 2021**).
- **En 2017** : l'interprétation de l'incidence de la tuberculose (TB), estimée à environ 53–88 cas/100 000 habitants, est limitée par le fait que le diagnostic repose sur l'examen microscopique d'échantillons cliniques (**Claro, 2021**).
- **En 2020** : la région Ouest seul a enregistré 4327 cas de tuberculose toute formes confondues soit une incidence de 47,3 cas /100000 Hbts, 1412 cas de tuberculose à frottis positif soit une incidence de 15,4 cas/100000 Hbts et 2614 cas de tuberculose extra-pulmonaire soit une incidence de 28,6 cas/100000 Hbts (**Figure 19**) (**Belarbi et al., 2021**).



**Figure 19:** Incidence de la tuberculose en Algérie 2017 (**Bentata, 2018**)

L'incidence de la tuberculose toute forme confondue a observé une baisse de 7,61% au cours de la période 2013 à 2020 et une moyenne de baisse de 16,2%, de 2019 à 2020. Elle passe à 13,5 % dans le cas de la tuberculose à frottis positif au cours de la même période. Et seulement 3,62% pour la tuberculose extra-pulmonaire (**Belarbi et al., 2021**). La maîtrise de la tuberculose passe donc par des solutions adaptées aux populations les plus vulnérables (niveau socio-économique : les multi résistants les co-infections

VIH/tuberculose). Elle nécessite une approche intégrée en termes de prévention, de dépistage et de la prise en charge (**Belarbi et al., 2021**).

## II.5. Raisons de la persistance de la tuberculose dans le monde et en Afrique

La persistance de la tuberculose est attribuable principalement à la pauvreté, à la croissance démographique naturelle aggravée par les phénomènes migratoires et à l'augmentation importante des cas de tuberculose dans les zones d'endémie VIH, spécialement en Afrique subsaharienne. Ces trois facteurs sont aggravés par la paupérisation des systèmes de santé liée aux programmes d'ajustement structurels et par la négligence des autorités sanitaires nationales qui n'ont pas accordé à la lutte antituberculeuse le rang de priorité nécessaire pendant de longues années (**Boulahbal et Chaulet, 2004**).

## II.6. Tuberculose et VIH

La tuberculose (TB) est la maladie opportuniste la plus fréquente chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (**Charbonnier et al., 2011**). Une fois diagnostiquée, grâce à la disponibilité des antituberculeux, la tuberculose reste la principale cause de décès chez les patients infectés par le sida dans de nombreux pays en développement (**Cazein, 2009**).

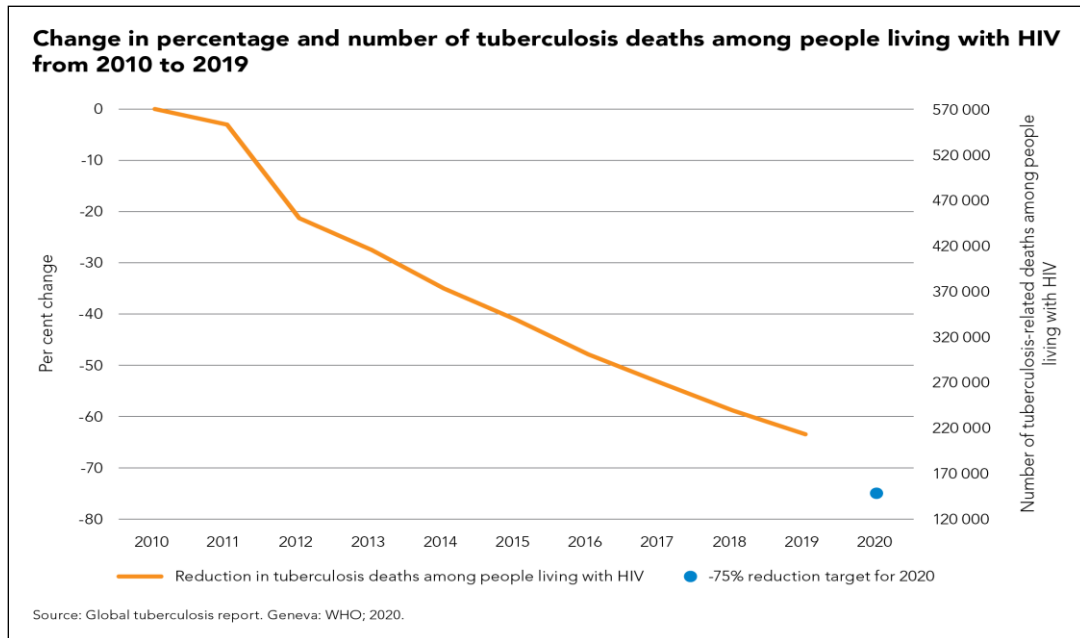
Les interactions entre la TB et le VIH sont multiples et modifient l'épidémiologie, la présentation clinique et la prise en charge de ces maladies. Le risque de développer une TB active lors d'infection latente dépend du degré d'immunosuppression. Ainsi, la trithérapie antirétrovirale joue un rôle majeur en réduisant l'incidence de TB active de plus de 90% (**Charbonnier et al., 2011**).

Trois aspects de l'incidence du VIH sur la tuberculose seront successivement étudiés :

- L'aggravation de l'endémie tuberculeuse.
- La modification de la présentation de la tuberculose vers des formes pulmonaires à microscopie négative.
- La moindre efficacité du traitement antituberculeux (**Renoux et al., 2002**).

Malgré une diminution constante de l'incidence de la tuberculose depuis plusieurs années, qui est aussi observée chez les patients infectés par le VIH, la tuberculose reste globalement la deuxième cause d'entrée dans le sida et la première chez les patients nés à l'étranger. Elle doit donc être systématiquement recherchée avant de débiter un traitement antirétroviral chez les personnes originaires de pays d'endémie (**Cazein, 2009**).

Les deux maladies (TB et VIH) accélèrent mutuellement leur progression et la tuberculose diminue considérablement l'espérance de vie des sujets atteints du VIH. Elle tue près de la moitié des malades du sida dans le monde (**Figure 20**) (**Reinhardt, 2005**).



**Figure 20 :** Évolution du pourcentage et du nombre de décès liés à la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH, 2010-2019 (**Aubry, 2021**)

L'immunodépression induite par le VIH est un facteur de risque important et la tuberculose est la première des complications secondaires à l'infection par le VIH. Mais elle n'explique pas tout. Alors que plus de deux milliards d'êtres humains sont infectés par le bacille de la tuberculose, l'infection par le VIH concerne 36 millions fin 2000 dont 19 millions sont doublement infectés. Entre 2010 et 2020, l'OMS estime qu'au niveau mondial 10% des cas de tuberculose et 20 % des décès dus à cette maladie concerneront des sujets porteurs du VIH ce qui signifie que la grande majorité des cas de tuberculose et des décès dont elle sera responsable de surviendront chez les personnes non infectées par le VIH (**Boulaïbal et Chaulet, 2004**).

## II.7. Pandémie de COVID-19 et tuberculose

La TB et la COVID-19 sont toutes deux des infections respiratoires à même d'être transmises par une personne qui en est atteinte et qui peut excréter les agents pathogènes dans l'air lorsqu'elle respire. Ces agents pathogènes peuvent ensuite être inhalés et se loger dans les voies respiratoires d'une autre personne (**Saint, 2020**) dont la co-infection tuberculose COVID-19 est rarement décrite (**Aazri et al., 2021**).

La COVID-19 et la TB sont toutes deux à l'origine de symptômes respiratoires (toux et essoufflement). Elles provoquent toutes les deux une fièvre et une faiblesse générale. L'une des différences majeures entre ces deux maladies est le délai d'apparition des premiers symptômes. Les symptômes de la TB se développent et peuvent apparaître le plus souvent en plusieurs semaines, contrairement à la COVID-19 pour laquelle les symptômes peuvent apparaître en quelques jours (**Saint, 2020**).

La COVID-19 peut se produire à tout moment pendant le voyage TB d'un patient, avec de moins bons résultats pour les patients atteints par la maladie de la tuberculose de pulmonaire active (**Tableau 4**) (**Visca et al., 2022**).

**Tableau 5 : Comparaison de la COVID-19 et de la TB (Saint, 2020)**

	<b>Tuberculose</b>	<b>COVID-19</b>
<b>Agent pathogène</b>	- <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	-Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2).
<b>Propagation</b>	-De personne à personne par particules infectieuses.	-De personne à personne par particules infectieuses et contact avec des surfaces contaminées.
<b>Diagnostic</b>	-Examen des expectorations pour les personnes présentant une toux. -Examen d'autres échantillons en fonction des symptômes présentés.	-Écouvillon nasal ou oropharyngé et/ou examen des expectorations.
<b>Contagiosité</b>	-De moins de 1 à 4 personnes infectées maximum pour une personne atteinte de TB.	-Moyenne actuelle de 2,2 personnes infectées pour une personne atteinte de COVID-19.
<b>Vaccin</b>	-Le BCG confère une certaine protection, notamment contre les formes graves de TB chez l'enfant.	-Non. Recherche et développement d'un vaccin en cours.

Actuellement, le virus SARS-CoV-2 a atteint tous les continents avec près de 18 millions de cas et 684.811 décès dans le monde à la date du 1er Août 2020. En 2019, l'OMS estimait l'incidence de la tuberculose (TB) à 10,4 millions de nouveaux cas, avec près de 1,5 millions de décès (**Doutchi et al., 2021**). Ces décès dus à la tuberculose ont augmenté pour la première fois en dix ans, en conséquence directe de la pandémie de COVID-19 dont à cause du quel, les « défis » qui ont rendu impossible la fourniture et



l'accès aux services essentiels de lutte contre la tuberculose ont laissé de nombreuses personnes non diagnostiquées en 2020 (Nation Unies, 2021).

- La COVID-19 et la TB sont :

**Tableau 6 : Deux maladies graves (Fraise, 2020)**

Tuberculose	COVID-19
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10,4 millions de cas annuels.</li> <li>• 1,6 millions de morts.</li> <li>• Infections latentes 1,7 milliards.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 713 796 cas confirmés au 07/05/20.</li> <li>• 263 288 morts.</li> <li>• Infections latentes ?</li> </ul>

**Tableau 7 : Deux maladies qui se ressemblent (Fraise, 2020)**

Symptômes de la tuberculose (sub-aigus)	Symptômes de la COVID-19 (aigus)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiratoires (toux, crachats, hémoptysies, dyspnée).</li> <li>• Asthénie, altération de l'état général.</li> <li>• Anorexie.</li> <li>• Fièvre.</li> <li>• Selon localisations (céphalées, diarrhée, péricardite, autres localisations).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiratoires (toux, dyspnée, crachats).</li> <li>• Asthénie, altération de l'état général.</li> <li>• Fièvre, frissons.</li> <li>• Myalgies.</li> <li>• Céphalées.</li> <li>• Anosmie – agueusie.</li> <li>• Diarrhée.</li> <li>• Cardiaques – thrombo-embolies.</li> <li>• Selon l'âge.</li> </ul>

**Tableau 8 : Deux maladies qui ne se ressemblent pas (Fraise, 2020)**

Tuberculose	COVID-19
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolution sub-aiguë.</li> <li>• L'imagerie.</li> <li>• Le pronostic plus grave (non traitée).</li> <li>• Le délai d'apparition des cas secondaires plus long (mois).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolution aiguë.</li> <li>• L'imagerie.</li> <li>• Le pronostic moins grave (pas de traitement spécifique).</li> <li>• Le délai d'apparition des cas secondaires plus court (jours).</li> </ul>

La vue de l'OMS, est qu'une conséquence importante de la pandémie COVID-19 serait une aggravation de l'épidémie de tuberculose dans le monde pour diverses raisons, telles que des pressions supplémentaires sur les systèmes de santé par COVID-19 entraînant un affaiblissement de la programmes PNLT et les effets biologiques potentiels de l'interaction des deux infections, rappelant le concept de « maudit duo » qui dans le passé a été utilisé pour la tuberculose et HIV (**Nation Unies, 2021**).

Fait inquiétant, l'OMS a noté que le nombre de personnes nouvellement diagnostiquées comme atteintes de la maladie est passé de 7,1 millions en 2019 à 5,8 millions en 2020, ce qui signifie que beaucoup moins de personnes ont été diagnostiquées, traitées ou ont reçu un traitement préventif contre la tuberculose par rapport à 2019 (**Nation Unies, 2021**).

Il existe peu de données sur l'incidence de la tuberculose chez les patients atteints de COVID-19. À travers les données de la littérature, il est noté que les patients atteints de tuberculose pourraient présenter une sensibilité accrue à l'infection par le SRAS-CoV-2 avec une progression plus rapide de la maladie (**Aazri et al., 2021**).

En 2018, le taux de réussite thérapeutique global rapporté par l'OMS chez les patients sous traitement antituberculeux était de 85 %. Ainsi, la TB non traitée a un taux de mortalité plus élevé que la COVID-19 mais il convient de tenir compte des maladies en elles-mêmes et d'autres facteurs de risque (**Saint, 2020**).

L'augmentation estimée du nombre de décès par TB entre 2020 et 2024 est alors de 23 516 (Chine), 149 448 (Inde) et 28 631 (Afrique du Sud), soit une augmentation globale de 8 % à 14 % des cas de décès par TB pour ces 3 pays au cours de la même période. Concernant la Chine, Chen et Zhang (**Underner et al., 2020**).

En conclusion, il est urgent de lutter contre la pandémie de COVID-19 mais il convient de mener simultanément le combat contre l'épidémie de TB. Les études soulignent l'importance d'envisager le dépistage et la prise en charge de ces deux infections qui sont causes de mortalité, justifiant une commune implication sanitaire (**Underner et al., 2020**).

## **II.8. Stratégie mondiale pour la lutte contre la tuberculose**

C'est au cours des années 1980, sous l'impulsion de Karel Styblo et Annik Rouillon que l'Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR) a développé une stratégie de lutte contre la tuberculose pour les pays à faibles revenus que l'OMS a étendu dans le monde entier sous le nom de stratégie DOTS (Directly Observed Treatment Short course) (**Trebucq, 2004**).

La plupart des pays ont adopté cette politique dont les 5 éléments de base sont :

- L'engagement du gouvernement à soutenir l'ensemble des activités de lutte contre la tuberculose (**Trebucq, 2004**).
- La détection des cas par l'examen microscopique des frottis des crachats des patients symptomatiques se présentant dans les services de santé (**Trebucq, 2004**).
- L'utilisation de la chimiothérapie standardisée d'écourte durée (6 à 8 mois) pour au moins tous les patients dont les frottis des crachats sont positifs à l'examen microscopique direct (**Trebucq, 2004**).
- Une bonne prise en charge des cas comprend le traitement directement observé (TDO) durant la phase intensive du traitement pour tous les nouveaux cas à microscopie positive, durant la phase de continuation du traitement si elle contient de la rifampicine, et pendant tout le protocole de retraitement (**Trebucq, 2004**).
- Un approvisionnement régulier et ininterrompu de tous les antituberculeux essentiels (**Trebucq, 2004**).
- Un système standardisé d'enregistrement et de déclaration des cas qui permette l'évaluation du dépistage et du résultat de traitement de chaque patient, et du programme de lutte dans son ensemble. Cette stratégie repose sur l'idée qu'il est possible d'éliminer la tuberculose car :
  - La source d'infection est toujours une personne qui a des symptômes et peut-être identifiée. La transmission est arrêtée si les cas contagieux sont traités avec succès (**Trebucq, 2004**).
  - Les outils nécessaires pour mener à bien les mesures de lutte contre la tuberculose sont disponibles (**Trebucq, 2004**).

On sait que ce sont les patients présentant une tuberculose pulmonaire dont l'expectoration en bacilles de Koch est si riche qu'on peut les détecter par l'examen direct des frottis réalisés à partir de leurs crachats, qui présentent le taux le plus élevé de contagiosité (**Trebucq, 2004**).

*Chapitre III*  
*Épidémiologie de la*  
*résistance aux*  
*antituberculeux*

L'apparition de résistances aux antituberculeux n'est pas un phénomène nouveau : les premières résistances aux antituberculeux décrites remontent à 1948 (résistance à la streptomycine après des traitements par monothérapie, et à l'acide para-amino-salicylique : PAS). Dès la fin des années 1950 apparaissent des résistances à l'isoniazide et dès la fin des années 1960, à la rifampicine. Ces constats sont du reste à l'origine de traitements combinés dès la fin des années 1950, afin de diminuer l'apparition de résistances dues aux mutations spontanées de *M. tuberculosis*. Ce n'est qu'au début des années 2000 que la survenue de tuberculose multirésistante (MDR-TB) prend des proportions épidémiques (**Knuchel, 2016**).

Les souches de tuberculose résistantes aux médicaments sont plus difficiles à traiter que celles qui sont sensibles aux médicaments et constituent un défi majeur pour les patients, les soignants et les services de santé. En outre, l'augmentation de la tuberculose pharmacorésistante menace les progrès réalisés à l'échelle mondiale vers les cibles fixées par la stratégie pour mettre fin à la tuberculose de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il est donc essentiel de continuer à formuler des recommandations reposant sur des bases factuelles pour le traitement et les soins des patients atteints de tuberculose pharmacorésistante, en s'appuyant sur les données les plus récentes et les plus complètes disponibles (**OMS-Genève, 2020**).

### **III.1. Définition de la tuberculose à bacilles résistants**

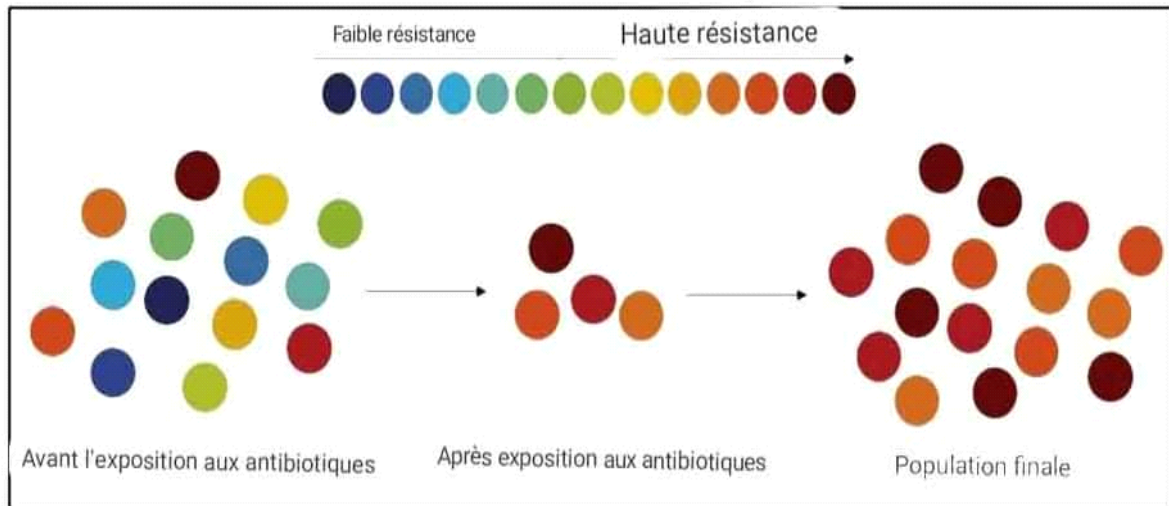
La résistance aux antimicrobiens (AMR) est la capacité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques. La résistance aux antibiotiques évolue généralement lorsqu'une mutation aléatoire du micro-organisme a lieu, le rendant moins sensible aux effets d'un médicament en particulier (**Fujiwara et al., 2019**).

La tuberculose à bacilles résistants est une forme de tuberculose grave caractérisée par le fait que les bacilles qui en sont responsables sont devenus insensibles à l'action des médicaments antituberculeux majeurs utilisés pour la traiter. La résistance est initialement la conséquence de traitements mal conduits, d'une durée insuffisante ou mal observés. Une fois devenus résistants, les bacilles tuberculeux le demeurent et peuvent se transmettre de personne à personne entraînant alors d'emblée une tuberculose résistante chez des personnes n'ayant jamais été traitées auparavant pour cette maladie (**Vallet et al., 2017**).

La résistance aux médicaments antituberculeux est due à une mutation chromosomique spontanée. La proportion de mutants résistants de type sauvage dans une population de *M. tuberculosis* non traitée est habituellement très faible. Le traitement par les médicaments antituberculeux exerce une pression sélective sur la population de *M. tuberculosis*,

entraînant une diminution des bacilles sensibles, une multiplication des mutants pharmacorésistants et l'émergence d'une pharmacorésistance (**Piubello *et al.*, 2018**).

Avant l'exposition aux antibiotiques, les cellules prospéraient abondamment. Après exposition aux antibiotiques, certaines cellules deviennent mutantes et ne sont donc plus sensibles. Ces mutantes qui se développent même après l'application d'antibiotiques, se multiplient (**Figure 21**) (**Amjad et Riaz, 2022**).



**Figure 21** ; Mécanisme aboutissant à la sélection d'un mutant résistant naturel à un antituberculeux (**Amjad et Riaz, 2022**)

### III.2. Résistance du bacille de la tuberculose

Le bacille de Koch peut, comme toutes les bactéries, acquérir une résistance aux antibiotiques. Celle-ci est de nature chromosomique. Aucun phénomène de résistance plasmidique n'a été démontré jusqu'ici. On distingue deux types de résistances aux antituberculeux (**Varaine *et al.*, 2010**).

#### III.2.1. Résistance primaire

On parle de résistance primaire lorsqu'une résistance est constatée chez un patient n'ayant jamais reçu de traitement antituberculeux. Le patient a été infecté par un patient porteur d'une souche déjà résistante aux antituberculeux (c.-à-d. par un patient présentant une résistance secondaire). Les résistances primaires touchent le plus souvent les antituberculeux les plus largement distribués, comme l'isoniazide et la streptomycine. Les taux de résistance primaire augmentent classiquement lorsque la résistance secondaire est déjà importante et que les conditions sont favorables à la transmission de la tuberculose TB (surpeuplement, recherche de cas insuffisante, absence d'isolement des patients) (**Varaine *et al.*, 2010**).

### III.2.2. Résistance secondaire

Elle se développe chez des patients sous traitement antituberculeux et est entièrement induite par l'homme. On rencontre fréquemment des taux élevés de résistance secondaire dans les pays où les protocoles de traitement sont inadéquats (**Varaine et al., 2010**).

Elle est acquise en cours de traitement et est due à un traitement mal suivi ou mal prescrit. À la différence des résistances chromosomiques des autres bactéries, il existe un taux élevé de mutants résistants présents dans les populations bacillaires normales qui, associé à un grand nombre de bacilles présents dans certaines localisations, explique la fréquence d'apparition de résistances en cours de traitement. Ainsi, la proportion de mutants résistants dans une population bacillaire normale est de (**Hindlet et Lemaitre, 2013**) :

- 1 pour  $10^6$  : bacilles pour l'isoniazide.
- 1 pour  $10^6$  : bacilles pour l'éthambutol.
- 1 pour  $10^7$  ou 1 pour  $10^8$  : bacilles pour la rifampicine.
- 1 pour  $10^9$  : bacilles pour le pyrazinamide.

Le traitement antituberculeux est donc étroitement conditionné par le problème des résistances. En effet, il faut tenir compte de 3 facteurs principaux (**Hindlet et Lemaitre, 2013**) :

- le nombre total de BK au sein de la lésion, plus il est important, plus le risque de sélection de mutants est grand.
- l'activité antibactérienne propre de l'antibiotique.
- la proportion de mutants résistants existant au sein d'une population de BK.

### III.3. Classification fondée sur le statut de résistance aux médicaments antituberculeux

Les cas sont classés dans les catégories suivantes en fonction de tests de sensibilité aux médicaments menés sur des isolements confirmés de *M. tuberculosis* (**Tableau 8**) (**Piubello et al., 2018**).

**Tableau 9 : Définitions des résistances (Yombi et Olinga, 2015)**

<b>Monorésistance</b>	BK résistant à 1 antituberculeux de première ligne
<b>Polyrésistance</b>	BK résistant à 2 ou plus de 2 antituberculeux de première ligne autre que rifampicine et isoniazide
<b>Multirésistance (MDR)</b>	BK résistant à la rifampicine et isoniazide
<b>Multirésistance extensive (xDR)</b>	BK résistant à la rifampicine et isoniazide et à une des quinolones et à au moins 1 des antituberculeux de seconde ligne
<b>Ultra résistance Pre-xDR</b>	BK résistant à la rifampicine et isoniazide et aux quinolones ou à au moins 1 des antituberculeux de seconde ligne

#### III.4. Cause de la résistance aux antituberculeux

Des schémas thérapeutiques inappropriés, une posologie inférieure à celle recommandée, une qualité douteuse des médicaments, une mauvaise observance du traitement sont souvent associés à l'émergence d'une pharmacorésistance (**Tableau 9**) (**Piubello et al., 2018**).

**Tableau 10 : Causes de la résistance aux antituberculeux (Piubello et al., 2018)**

<b>Prestataires de soins : schémas thérapeutiques inadaptés</b>	<b>Médicaments : gestion/qualité inappropriée</b>	<b>Patients : Prise irrégulière des médicaments ou mauvaise réponse au traitement</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Directives inappropriées.</li> <li>- Non-respect des directives.</li> <li>- Absence de directives.</li> <li>- Formation insuffisante.</li> <li>- Faible surveillance du traitement.</li> <li>- Prise en charge insuffisante des effets indésirables.</li> <li>- Programmes de lutte contre la tuberculose mal organisés ou insuffisamment financés.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualité médiocre</li> <li>- Indisponibilité de certains médicaments (ruptures de stock).</li> <li>- Mauvaises conditions d'entreposage.</li> <li>- Posologie ou association inadaptée.</li> <li>- Faible régulation des médicaments.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manque d'information.</li> <li>- Manque de moyens pour adhérer au traitement (transport, nourriture, etc.).</li> <li>- Barrières sociales.</li> <li>- Effets indésirables (EI).</li> <li>- Faible observance du traitement directement observé (TDO).</li> <li>- Mauvaise absorption des médicaments Abus de substances/ dépendances.</li> </ul>



### III.5. Facteurs de risque d'une tuberculose multirésistante/résistances (MDR-TB)

Le développement de résistances apparaît à la suite de mutations spontanées ou, le plus souvent, induit par une utilisation inadéquate des médicaments antituberculeux. Ainsi, le principal facteur de risque pour une MDR-TB est la prise d'un traitement antituberculeux antérieur, dont la durée et / ou la posologie étaient inappropriées. Parmi les autres facteurs de risque on peut citer : le contact étroit avec un patient atteint de MDR-TB, l'infection par le VIH (débatu), le jeune âge des patients (< 35-40 ans), la migration, la provenance de pays à haute endémie de MDR-TB, un délai de plus de 2 mois avant l'initiation du traitement ou l'emprisonnement (aussi débatu, facteur de risque pour XDR-TB lors de MDR-TB avérée) (**Knuchel, 2016**).

Dans la plupart des pays d'Europe à faible prévalence de MDR-TB et XDR-TB, les patients atteints de MDR / XDR TB ont une histoire de migration récente. Néanmoins, l'association entre le fait d'être né à l'étranger et la MDR-TB est plus faible que celle entre la MDR-TB et la prise d'un traitement antituberculeux antérieur (**Knuchel, 2016**).

### III.6. Étude des principaux antituberculeux

Les antituberculeux utilisés actuellement ont des structures chimiques très variées. Ils peuvent cependant être classés en deux catégories selon leur mode d'action :

- **Bactériostatiques** (éthambutol, éthionamide).
- **Bactéricides** (isoniazide, rifampicine, streptomycine, pyrazinamide).

Les antituberculeux les plus efficaces (bactéricides) doivent être utilisés préférentiellement, ils sont prescrits en association pour deux raisons principales :

-La prévention de l'apparition et de l'expression de bacilles résistants. Le développement d'une résistance est d'autant moins probable que le nombre d'antituberculeux est plus grand.

-La stérilisation de toutes les populations bacillaires : BK à multiplication rapide, mais également germes quiescents (intracaséux et intracellulaires) (**Hindlet et Lemaitre, 2013**).

#### III.6.1. Classification des médicaments antituberculeux

Les médicaments antituberculeux sont classés en 5 groupes en fonction de leur efficacité, de l'expérience de leur utilisation et de leur classe. Tous les médicaments appartenant au même groupe ne sont pas similaires en termes d'efficacité, mécanisme d'action, profil d'effets indésirables ou innocuité. Chaque médicament a une action spécifique sur une ou plusieurs populations bacillaires mais aucun sur bacilles dormant (**Tableau 10**) (**Varaine et Rich, 2014**).

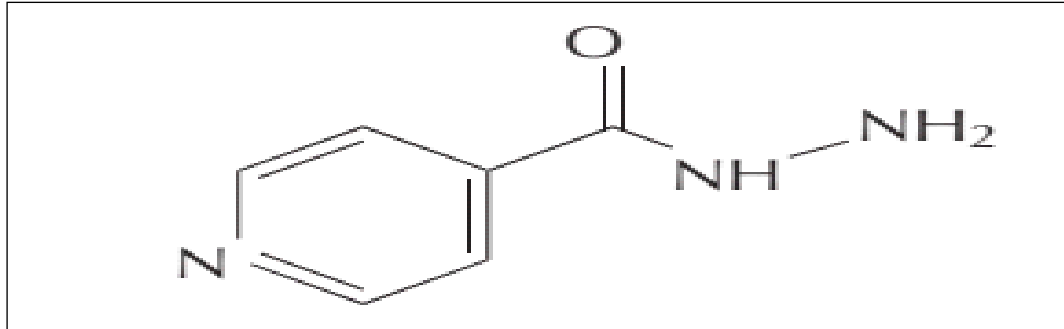
**Tableau 11 : Groupes et abréviations des médicaments antituberculeux**  
(Adapté de l'OMS)

Groupes	Antituberculeux	Abréviations
<b>Groupe 1</b> Médicaments oraux de première ligne	Isoniazide	H
	Rifampicine	R
	Pyrazinamide	Z
	Ethambutol	E
	Rifabutine	Rfb
<b>Groupe 2</b> Médicaments injectables	Streptomycine	S
	Amikacine	Amk
	Kanamycine	Km
	Capréomycine	Cm
<b>Groupe 3</b> Fluoroquinolones (FQ)	Moxifloxacine	Mfx
	Lévofloxacine	Lfx
	Ofloxacine	Ofx
<b>Groupe 4</b> Médicaments bactériostatiques oraux de deuxième ligne	Ethionamide	Eto
	Prothionamide	Pto
	Cyclosérine	Cs
	Acide para-aminosalicylique	PAS
<b>Groupe 5</b> Médicaments pour lesquels les données d'efficacité et/ou d'innocuité pour un usage à long terme sont limitées dans le traitement de la tuberculose (TB) pharmacorésistante	Bédaquiline	Bdq
	Linézolide	Lzd
	Clofazimine	Cfz
	Amoxicilline/acide clavulanique	Amx/Clv
	Isoniazide à forte dose	H forte dose
	Thioacétazone	Thz
	Imipénème/cilastatine	Ipm/Cln
	Méropénème	Mpm

### III.6.2 Médicaments antituberculeux de 1<sup>e</sup> ligne

#### a) Isoniazide (INH)

Découvert en 1912, ses propriétés antituberculeuses n'ont été décrites qu'en 1952. L'isoniazide est l'hydrazide de l'acide iso-nicotinique (**Figure 22**) (**Hindlet et Lemaitre, 2013**).

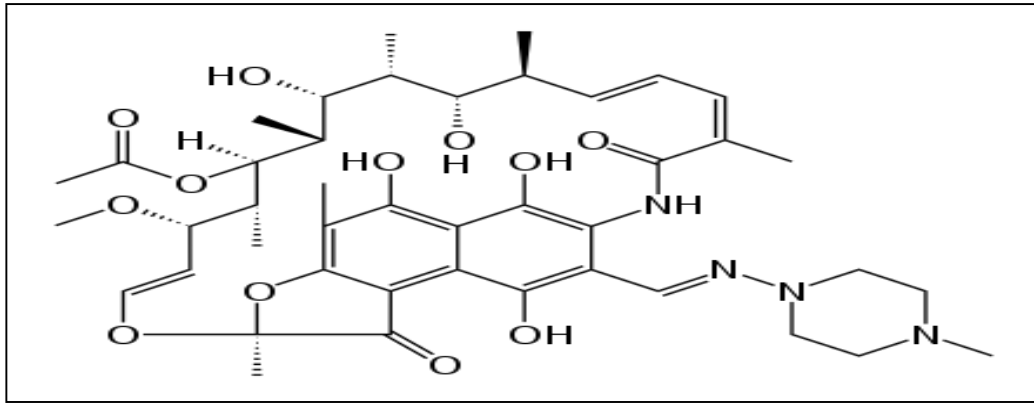


**Figure 22:** Structure de l'isoniazide (**El Bouazzi, 2020**)

L'isoniazide est l'antituberculeux le plus largement utilisé depuis la reconnaissance de son activité clinique contre *Mycobacterium tuberculosis* au début des années 1950. Il possède une puissante activité bactéricide contre *M. tuberculosis*. C'est une prodrogue qui est activée par l'enzyme KatG de *M. tuberculosis*, une catalase-peroxydase. La principale cible de l'INH est la protéine InhA, une enoyl-ACP réductase appartenant au système d'élongation des acides gras FAS-II impliquée dans la biosynthèse des acides mycoliques. L'INH inhibe ainsi la synthèse de la paroi mycobactérienne, ce qui entraîne la mort cellulaire (**Brossie, 2017**).

#### b) Rifampicine (RMP)

Introduite sur le marché en 1967, la rifampicine a radicalement changé le traitement de la tuberculose. La rifampicine appartient à la famille des rifamycines. Sa structure chimique comporte un noyau chromogène (naphtohydroquinone), une longue chaîne aliphatique composée de 24 chaînons dans lesquels on note la présence de 5 groupements méthyles (**Figure 23**) (**Hindlet et Lemaitre, 2013**).



**Figure 23:** Structure de la Rifampicine (Schmidt, 2020)

La rifampicine est un antibiotique bactéricide ; par blocage de la synthèse d'ARN par fixation sur l'ARN polymérase ADN dépendante. Elle a un spectre large sur de nombreuses bactéries : *Haemophilus*, *Brucella*, *Chlamydia*, *Mycobacterium leprae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.* Elle est active sur *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium bovis*, ainsi que sur certaines mycobactéries atypiques (Hindlet et Lemaitre, 2013).

Elle agit sur les trois populations de bacilles intra-macrophagiques intra-caverneux et intra-caséux (Hindlet et Lemaitre, 2013).

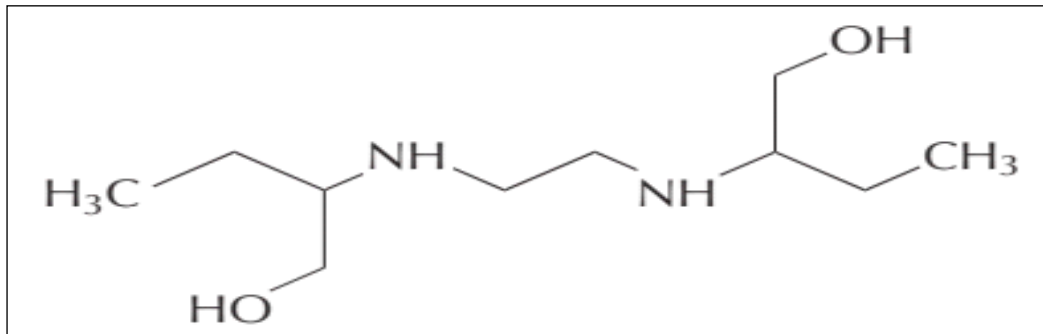
- Est un antituberculeux majeur, son association à l'INH reste la clef de voûte du traitement actuel de la tuberculose sous toutes ses formes en raison du faible taux de résistance primaire.

-Est un antibiotique à large spectre utilisé en association dans certaines infections sévères à staphylocoques, légionelloses, brucelloses, lèpre, etc.

-La rifampicine est l'antibiotique de choix pour la prophylaxie de la méningite à méningocoque (Hindlet et Lemaitre, 2013).

### c) Éthambutol (EMB)

L'éthambutol est un dérivé de l'éthylène diamine (NN', dihydroxybutyl éthylène diamine) ; le seul utilisé en thérapeutique est le dichlorhydrate du composé dextrogyre (Figure 24).



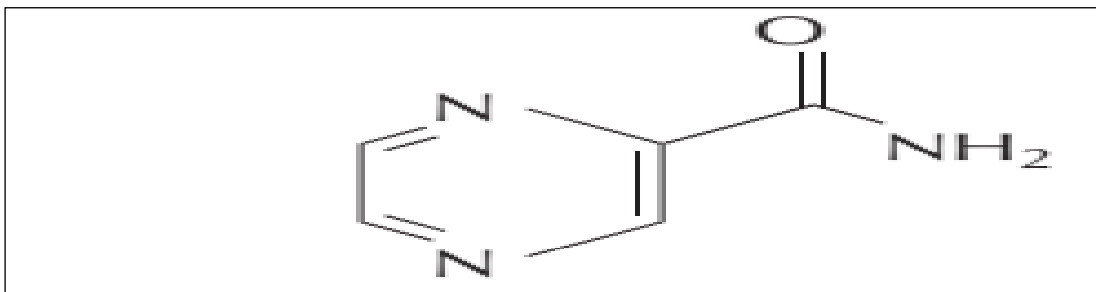
**Figure 24:** Structure de l'éthambutol (Coulibaly, 2018)

Son spectre d'activité est limité aux mycobactéries : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium complex (MAC)*, *Mycobacterium kansasii*. Ce médicament est bactériostatique aux doses usuelles, agissant sur les bacilles des cavernes et sur les bacilles intra-macrophagiques. Il n'a pas d'action sur les mycobactéries présentes dans le caséum solide. Il agit en inhibant la synthèse d'ARN, il interfère avec la synthèse des protéines bactériennes (Hindlet et Lemaitre, 2013).

Dans le schéma thérapeutique antituberculeux, le rôle de l'EMB est de protéger la rifampicine contre la sélection de mutant RMP-résistant. En revanche, pour certains auteurs, l'utilité de l'EMB est contestée dans la quadruple association RMP-INH-PZA-EMB (Hindlet et Lemaitre, 2013).

### c. Pyrazinamide (PZA)

Proche de l'isoniazide, le pyrazinamide (PZA) était connu depuis 1952 mais avait été rapidement abandonné en raison de sa toxicité hépatique : des études longues et nombreuses ont conduit à le réhabiliter dans les années 1980. Le pyrazinamide est le pyrazine carboxylamine (Figure 25) (Hindlet et Lemaitre, 2013).



**Figure 25 :** Structure de la pyrazinamide (Coulibaly, 2018)

Le pyrazinamide est un antituberculeux strict actif sur *M. tuberculosis* et sur *M. africanum*; sa particularité est d'être active uniquement à pH acide sur les bacilles intracellulaires. *Mycobacterium bovis* et les autres mycobactéries sont naturellement résistants (**Hindlet et Lemaitre, 2013**).

### III.6.3. Médicaments antituberculeux de 2<sup>e</sup> ligne

En présence de tuberculoses multirésistantes ou de mycobactérioses atypiques, plusieurs antituberculeux de deuxième ligne sont disponibles. De plus, compte tenu de leur activité vis-à-vis des mycobactéries, quelques antibiotiques de la famille des aminosides (amikacine) et des fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine, ofloxacine) peuvent être utilisés hors autorisation de mise sur le marché (**Coudert et Rubat-Coudert, 2017**).

#### a. Capréomycine

Un médicament bactéricide analogue à un glycoside non aminé que l'on donne par voie parentérale, a une efficacité liée à sa posologie et les effets indésirables sont pratiquement identiques à ceux des aminosides. Il s'agit d'un médicament important pour le traitement de la MDR-TB (multidrug-resistant TB), parce que les isolats résistants à la streptomycine sont souvent sensibles à la capréomycine et il est un peu mieux toléré que les aminosides en cas d'administration prolongée (**Tierney et Nardell, 2018**).

#### b. Streptomycine

La streptomycine est un aminoside qui exerce un effet inhibiteur de la synthèse protéique. Outre la tuberculose, il s'avère actif en cas de brucellose, peste, tularémie, etc. Très mal résorbé par voie orale, il est administré par voie parentérale. Comme tout aminoside, cette molécule est néphrotoxique et expose à un risque de perte auditive irréversible. Son emploi nécessite donc une surveillance de la fonction rénale et de l'audition (**Coudert et Rubat-Coudert, 2017**).

#### c. Cyclosérine (Cyclosérine®)

Pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux, bonne distribution tissulaire, y compris dans le Liquide céphalo-rachidien LCR. Son introduction dans le traitement doit être progressive. L'ajustement posologique se fera en fonction des dosages sanguins afin d'éviter l'accumulation. Elle peut provoquer des effets sur le système nerveux central et des manifestations d'hypersensibilité. Les principaux effets secondaires sont essentiellement neuropsychiatriques, d'où la contre-indication en cas d'antécédents psychiatriques (**Abiteboul et al., 2014**).

**d. Éthionamide (Trécator®)**

Ce sont des médicaments antituberculeux qui sont structurellement comme l'isoniazide, à l'état normal, ce sont des agents chimiothérapeutiques inactifs, et cependant, leurs métabolismes les rendent pharmacologiquement active, cette activation nécessite une monooxygénase codé par le gène *ethA*. Le mode d'action de l'éthionamide par leur effet inhibiteur sur la synthèse de l'acide mycolique chez *M. tuberculosis* (**Dookie et al., 2018**).

**e. Aminosides**

Sont efficaces et sont utilisés en priorité malgré leur toxicité et le fait qu'ils ne puissent être administrés que par voie injectable. Les dosages sanguins sont nécessaires pour limiter cette toxicité. Il n'y a pas de supériorité d'activité entre la kanamycine, l'amikacine et la capréomycine en cas de sensibilité à ces trois molécules. L'amikacine a l'avantage de pouvoir être dosée (**Abiteboul et al., 2014**).

**f. Acide para-amino salicylique (Paser®)**

Antituberculeux bactériostatique, l'acide para-aminosalicylique n'est actif que sur le bacille de Koch. Son mécanisme d'action est semblable à celui des sulfamides : son analogie structurale avec l'acide para-aminobenzoïque en fait un inhibiteur de la dihydroptéroate synthétase, enzyme clé dans la biosynthèse des folates (**Coudert et Rubat-Coudert, 2017**).

**g. Thioacétazone (Thioacétazone-INH®)**

La thioacétazone est bactériostatique et peut être utilisée en remplacement de l'EMB, en particulier en cas de non-disponibilité de celui-ci dans certains pays. Elle peut provoquer des troubles digestifs, des rashes cutanés et des troubles de la vision. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients séropositifs pour le VIH en raison d'un risque d'augmenté les effets indésirables cutanés potentiellement mortels (**Hindlet et Lemaitre, 2013**).

**h. Rifabutine**

Comme la rifampicine, la rifabutine appartient à la famille des rifamycines. De ce fait, elle présente globalement les mêmes mécanismes d'action, effets indésirables et interactions médicamenteuses bien qu'elle exerce un moindre effet inducteur des cytochromes P450. La présence d'un cycle imidazolé supplémentaire par rapport à la rifampicine confère à la rifabutine une lipophilie importante, expliquant en partie sa très bonne diffusion cellulaire et sa meilleure activité vis-à-vis des mycobactéries multirésistantes et atypiques, notamment *Mycobacterium avium complex* (**Coudert et Rubat-Coudert, 2017**).

### **i. Quinolones**

La lévofloxacine (Tavanic®) et la moxifloxacine (Izilox®) ont montré une activité *in vitro* sur le BK. Elles doivent être prescrites en association avec d'autres antituberculeux et réservées aux cas de tuberculoses multirésistantes notamment à la rifampicine. Elles sont contre-indiquées chez les patients de moins de 15 ans en raison notamment de leur toxicité articulaire (**Hindlet et Lemaitre, 2013**).

### **j. Oxazolidinones**

Cette classe (dont le chef de file est le Linézolide LZD) est déjà Reconnue et utilisée pour ses propriétés antibactériennes. Elle agit en inhibant la synthèse protéique par liaison à la Sous unité 50S ribosomal, empêchant ainsi la formation du Complexe d'initiation (**Marigot-Outtandy et Perronne, 2009**). Le linézolide (Zyvoxid®) pourrait être utilisé, mais uniquement en deuxième ou troisième ligne de traitement pour des tuberculoses MDR ou XDR (**Hindlet et Lemaitre, 2013**).

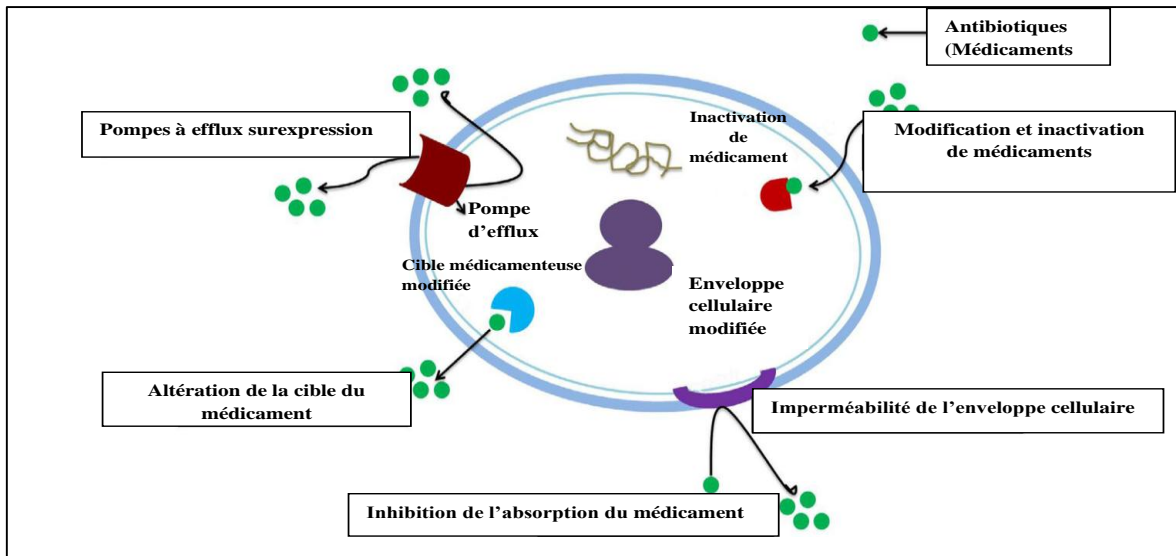
## **III.6.4. Nouveaux antituberculeux**

Les nouveaux antituberculeux bédaquiline, delamanide et sutézolide sont actifs contre les souches résistantes et peuvent aider à contrôler l'épidémie de la tuberculose résistante aux médicaments. Cependant, le succès continuera de dépendre de solides efforts mondiaux de diagnostic de la tuberculose au début, du fait de donner aux patients une thérapie appropriée, et de superviser la prise de chaque dose (traitement directement surveillé) (**Tierney et Nardell, 2018**).

## **III.7. Mécanisme de résistance aux antibiotiques**

Les bactéries développent des résistances de diverses manières mais elles passent toutes par un changement du matériel génétique existant (appelée mutation spontanée) ou l'acquisition d'un nouveau matériel génétique. L'ajout d'un nouveau matériel génétique peut se produire lorsque les virus qui n'infectent que les bactéries (appelés bactériophages) transfèrent l'ADN entre deux bactéries étroitement liées. Les bactéries peuvent également absorber l'ADN des bactéries qui se trouvent autour d'elles. La façon la plus commune dont un échange d'ADN peut se produire c'est lorsque de petits morceaux d'ADN appelés plasmides sont échangés entre des bactéries en contact direct Voici quelques moyens par lesquels les bactéries développent des résistances (**Figure 26**) (**Shetty, 2008**)





**Figure 26:**Diagramme schématique montrant les mécanismes de résistance aux médicaments chez *Mycobacterium tuberculosis* (Singh *et al.*, 2019)

### III.7.1. Inactivation des antibiotiques

Après avoir pénétré la paroi cellulaire, les antibiotiques peuvent être clivés par voie enzymatique pour les rendre inefficaces. L'un des exemples les plus frappants est la dégradation enzymatique des antibiotiques  $\beta$ -lactames par les  $\beta$ -lactamases, qui hydrolysent le cycle  $\beta$ -lactame des antibiotiques. Les premières études portant sur la pénicilline ont démontré que *M. tuberculosis* est intrinsèquement résistant à cette classe d'antibiotiques. Le génome de *M. tuberculosis* code pour une seule  $\beta$ -lactamase de classe A appelée BlaC censée se localiser dans l'espace périplasmique, soit ancrée dans le feuillet externe de la membrane plasmique sous forme de lipoprotéine, soit non liée. La  $\beta$ -lactamase de *M. tuberculosis* présente une large spécificité de substrat (y compris les carbapénèmes), bien qu'avec des affinités variables et elle est considérée comme une  $\beta$ -lactamase à spectre étendu. BlaC est inhibé de manière irréversible par le clavulanate, un inhibiteur de la  $\beta$ -lactamase (Gygli *et al.*, 2017).

Les antibiotiques peuvent être inactivés par méthylation ou acétylation. À ce jour, le mécanisme d'inactivation des antibiotiques par modification chimique le mieux décrit chez *M. tuberculosis* est l'acétylation de divers antibiotiques aminoglycosides/peptides cycliques utilisés pour le traitement de la tuberculose multirésistante par la protéine de survie intracellulaire améliorée (Eis : enhanced intracellular survival protein). Il a été démontré qu'Eis acétyle et inactive l'antibiotique aminoglycoside injectable de deuxième intention cliniquement pertinent (Gygli *et al.*, 2017).

### III.7.2 Modification des cibles

Plusieurs composants de la cellule bactérienne peuvent être la cible des agents antimicrobiens ; et il y a autant de cibles qui peuvent être modifiées par les bactéries pour permettre la résistance aux médicaments. Un mécanisme de résistance aux  $\beta$ -lactamines utilisé presque exclusivement par les bactéries à Gram positifs se fait via des altérations de la structure et/ou du nombre de PBP (protéines liant la pénicilline). Les PBP sont des transpeptidases impliquées dans la synthèse du peptidoglycane au niveau de la paroi cellulaire. Un changement dans le nombre (augmentation des PBP qui ont une diminution de la capacité de liaison aux médicaments, ou diminution des PBP avec liaison médicamenteuse normale) des PBP a un impact sur la quantité de médicament qui peut se lier à cette cible. Un changement peut diminuer la capacité du médicament pour se lier, ou inhiber totalement la liaison du médicament (**Wanda et Reygaert, 2018**).

La résistance aux antibiotiques qui ciblent les sous-unités ribosomiques peut se produire par mutation ribosomale (aminosides, oxazolidinones), méthylation des sous-unités ribosomiques, impliquant le plus souvent des gènes *erm* (Erythromycin Resistance Methylase), ou protection ribosomique (tétracyclines). Ces mécanismes interfèrent avec la capacité du médicament à se lier au ribosome. Le niveau d'interférence médicamenteuse varie considérablement entre ces mécanismes (**Wanda et Reygaert, 2018**).

Pour les antibiotiques ciblant la synthèse des acides nucléiques (fluoroquinolones), la résistance passe par des modifications dans l'ADN gyrase). Ces mutations provoquent des changements dans la structure de la gyrase et de la topoisomérase qui diminuer ou éliminer la capacité de l'antibiotique à se lier à ces composants. Pour les antibiotiques qui inhibent les voies métaboliques, la résistance passe par des mutations enzymatiques. Les sulfamides et le triméthoprime se lient à leurs enzymes respectives car ils sont des analogues structuraux des substrats naturels. L'action de ces antibiotiques se fait par inhibition compétitive en se liant au site actif des enzymes. Les mutations de ces enzymes sont le plus souvent localisées dans ou près du site actif et les changements structurels qui en résultent dans l'enzyme interfèrent avec la liaison de l'antibiotique tout en permettant au substrat naturel de se lier (**Wanda et Reygaert, 2018**).

### III.7.3 Imperméabilité de l'enveloppe cellulaire

L'enveloppe cellulaire mycobactérienne a une composition et une structure lipidiques inhabituelles qui contribuent à la virulence et à la résistance intrinsèque aux antibiotiques. Le modèle le plus récent d'enveloppe cellulaire mycobactérienne est

subdivisé en trois entités distinctes, à savoir la couche la plus externe appelée capsule, la paroi cellulaire et la membrane cellulaire. La capsule externe est principalement formée de protéines, de glucane et d'une petite quantité de lipides. La paroi cellulaire est constituée de mycomembrane externe (MM), d'arabinogalactane (AG) et de peptidoglycane interne (PG). Le MM a deux feuillets, le feuillet externe formé de lipides tels que les phospholipides, les mycolates de tréhalose, les glycopeptidolipides et les lipoglycane et le feuillet interne composé d'acides mycoliques à longue chaîne (MA) (Nguyen, 2016).

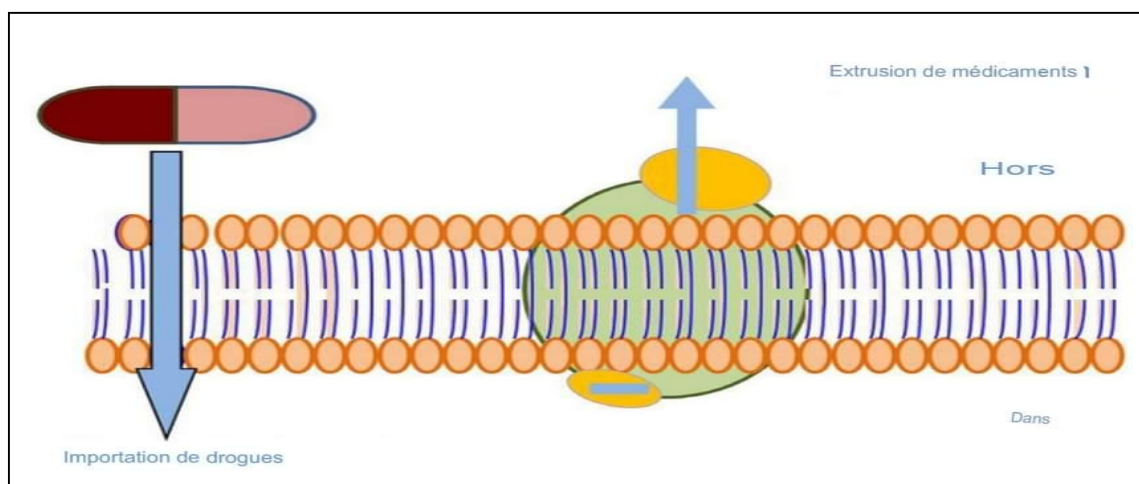
Le polymère acide mycolique-arabinogalactane-peptidoglycane forme une couche hydrophobe en association avec d'autres lipides et la membrane cytoplasmique. L'espace périplasmique séparant la paroi cellulaire de la bicouche lipidique membranaire et protège les cellules du stress environnemental et agit comme barrière de perméabilité aux antibiotiques. De plus, la présence d'un large éventail de lipides rend l'enveloppe cellulaire de *mycobactérium tuberculosis* Mtb extrêmement épaisse, hautement hydrophobe et entrave la diffusion de molécules même hydrophobes, notamment des antibiotiques tels que les rifamycines, les macrolides, les fluoroquinolones et les tétracyclines (Singh *et al.*, 2019).

On suppose que le taux de diffusion est fonction de l'hydrophobicité de la molécule uniquement jusqu'à un certain point et au-delà d'une limite, même les molécules hautement hydrophobes ne peuvent pas diffuser facilement à travers l'enveloppe cellulaire de *mycobactérium tuberculosis* Mtb. Le rôle des lipides de l'enveloppe cellulaire mycobactérienne dans l'obtention d'une résistance intrinsèque aux médicaments a été bien démontré en utilisant des mutants défectueux dans les lipides de l'enveloppe cellulaire, ces mutants présentant une sensibilité accrue aux antibiotiques. De plus, l'organisation physique et la composition des lipides sont susceptibles d'affecter la fluidité de l'enveloppe cellulaire qui, à son tour, peut influencer la sensibilité aux antibiotiques. La fluidité chez Mtb est supposée être fonction de la structure de l'acide mycolique et déterminée par la longueur de l'acide mycolique et des groupes fonctionnels présents. Il a été démontré chez *M. smegmatis* que l'exposition à des concentrations sous-inhibitrices d'éthambutol augmentait la fluidité de l'enveloppe cellulaire et la diffusion simultanée de composés à travers l'enveloppe cellulaire, augmentant ainsi la sensibilité aux médicaments en thérapie combinée. Par conséquent, toute augmentation de la fluidité à l'aide d'un médicament, par exemple l'éthambutol, peut entraîner une cellule Mtb auparavant résistante et sensible à d'autres classes de médicaments. Tout défaut d'enzymes et de protéines contribuant à l'intégrité de la paroi cellulaire de Mtb peut entraîner une sensibilité accrue à plusieurs

médicaments. MurA et MurB sont des enzymes biosynthétiques clés impliquées dans la biosynthèse de peptidoglycane (PG) (Singh *et al.*, 2019).

#### III.7.4. Efflux actif

Une méthode couramment utilisée par les bactéries pathogènes pour éviter de succomber aux antibiotiques ; consiste à les expulser du cytoplasme par des pompes efflux. Ces protéines transmembranaires jouent généralement un rôle dans la physiologie ou le métabolisme sans rapport avec les antibiotiques, comme le transport de nutriments, de déchets, de toxines ou de molécules de signalisation à travers la paroi cellulaire. Leurs fonctions dans la résistance aux antibiotiques peuvent être secondaires en raison d'activités de transport non spécifiques. Par exemple, 20 des 36 gènes au total codant pour les protéines de transport membranaire dans le génome d'*E. coli* confèrent certains niveaux de résistance à un ou plusieurs antibiotiques. Il est peu probable que tous ces transporteurs aient évolué pour devenir des transporteurs de médicaments spécialisés. Au lieu de cela, ce qui a évolué, ce sont probablement des protéines régulatrices qui contrôlent l'expression de ces transporteurs, spécialisant ainsi leur fonction vers la résistance aux antibiotiques. Par exemple, le principal déterminant AcrB de *E.coli* multirésistante est un transporteur avec une large spécificité de substrat, mais son expression est contrôlée par trois systèmes de régulation sensibles aux antibiotiques : Mar, Sox et Rob. Au moins 18 transporteurs dans les mycobactéries se sont avérés conférer une faible résistance aux antibiotiques. Certains de ces transporteurs sont exprimés sous le contrôle de régulateurs de transcription sensibles aux antibiotiques (Figure 27) (Nguyen, 2016).



**Figure 27** : Diagramme schématisant les mécanismes d'efflux de médicaments chez *Mycobacterium tuberculosis* (Singh *et al.*, 2019)

### III.7.5. Perméabilité réduite

Contrairement aux bactéries Gram positives, dont la structure enveloppante est assez simple, composée d'une paroi externe épaisse de peptidoglycanes que les antibiotiques traversent par simple diffusion, les bactéries Gram négatives jouissent quant à elles d'une enveloppe plus complexe et plus difficilement franchissable (**Muylaert et Mainil, 2012**).

### III.7.6. Altération de la cible

L'une des stratégies utilisées par les bactéries pour éviter l'action des antibiotiques consiste à modifier la structure des cibles des antibiotiques, réduisant ainsi la liaison aux antibiotiques. Ce mécanisme est utilisé par *M. tuberculosis* et les mycobactéries apparentées pour réduire la liaison des macrolides et des lincosamides à leurs ribosomes. Ces antibiotiques se lient de manière réversible à un site spécifique de l'ARN ribosomal au sein de la sous-unité 50S des ribosomes bactériens, inhibant ainsi la translocation du peptidyl-ARNt. Cette activité supprime la synthèse des protéines, inhibant ainsi la croissance. Les espèces mycobactériennes dont *M. tuberculosis* et *M. bovis* sont naturellement résistantes aux macrolides et aux lincosamides. Fait intéressant, la souche vaccinale Pasteur BCG (Bacille de Calmette et Guérin) dérivée de *M. bovis* est particulièrement sensible à ces antibiotiques. La génomique comparative a révélé une délétion chromosomique entraînant la perte du gène *erm37* (ou *rv1988*) dans le génome du BCG. *Erm37*, codant pour une ARN méthyltransférase ribosomique, est situé dans un locus chromosomique plus large connu sous le nom de RD2 (Region of Difference 2) qui a été délété dans le BCG lors de son passage en culture. La résistance intrinsèque aux macrolides et aux lincosamides pourrait être restaurée au BCG par l'expression in trans de *M. tuberculosis erm37*, qui altère les structures ribosomiques en méthylant l'ARN ribosomique 23S. Cela réduit l'affinité des macrolides pour les ribosomes, diminuant ainsi l'activité inhibitrice du médicament sur la synthèse des protéines. D'autres gènes *erm* conférant une résistance aux macrolides et aux lincosamides ont été trouvés chez *M. smegmatis* et *M. fortuitum*, dont les expressions sont inductibles par l'exposition aux macrolides et aux lincosamides (**Nguyen, 2016**).

### III.7.7. Mimétisme cible

Le mimétisme moléculaire est un mécanisme fascinant employé par *M. tuberculosis* pour neutraliser l'action des fluoroquinolones, des antibiotiques synthétiques qui sont récemment devenus importants pour le traitement des cas de tuberculose résistante aux médicaments. Les fluoroquinolones sont des médicaments bactéricides qui tuent les

cellules bactériennes en inhibant la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN. Ces antibiotiques se lient à l'ADN gyrase ou à la topoisomérase dans leurs complexes avec l'ADN, stabilisant ainsi les cassures tout en inhibant le rescellement des brins d'ADN. Ces événements finissent par entraîner la dégradation de l'ADN et la mort cellulaire (Andriole 2005). Alors que la résistance acquise aux fluoroquinolones est généralement associée à des mutations dans les gènes codés par l'ADN gyrase *gyrA* et *gyrB*, chez *M. tuberculosis*, sa résistance intrinsèque est attribuée à une protéine de répétition pentapeptidique appelée MfpA. Une étude sur *M. smegmatis* et *M. bovis* a d'abord révélé que l'expression de MfpA était corrélée à la résistance aux fluoroquinolones. MfpA est le plushomologue aux protéines pentapeptidiques répétées, dans les séquences desquelles chaque cinquième acide aminé est soit la leucine, soit la phénylalanine. Lorsque la structure de la MfpA de *M. tuberculosis* a été résolue, il a été constaté qu'elle ressemblait étroitement à la structure 3D d'une double hélice d'ADN, avec des tandems de répétitions pentapeptidiques s'enroulant dans une hélice droite, hélice de même largeur que l'ADN. Il a été proposé que la MfpA séquestre les fluoroquinolones dans le cytoplasme mycobactérien en imitant la structure de l'ADN, libérant ainsi l'ADN de l'action du médicament. Bien que la fonction physiologique de MfpA et son importance dans la résistance aux fluoroquinolones restent inconnues, cette découverte révèle un mécanisme fascinant que les bactéries pathogènes peuvent utiliser pour éviter de succomber aux antibiotiques (Nguyen, 2016).

### III.8. Mécanisme de résistance aux médicaments chez *Mycobacterium tuberculosis*

La tuberculose est devenue une maladie grave et mortelle en raison des souches résistantes aux médicaments. 25% de la population mondiale est victime de la tuberculose avec 2 millions de décès chaque année. En raison du VIH, le système immunitaire s'affaiblit et la tuberculose a plus de chances de se propager. Malheureusement, *Mycobacterium tuberculosis* est devenu résistant à tous les antibiotiques de première ligne et de deuxième ligne et constitue donc une menace sérieuse pour la médecine moderne. Dans les cas récents, il a montré une résistance à l'éthambutol (EMB), à la rifampicine (RIF), à l'isoniazide (INH), au pyrazinamide (PZA) et à la streptomycine (SM). Donc on parle de MDR-TB (Multi-drug resistant-TB) (Amjad et Riaz, 2022).

La résistance aux médicaments chez *Mycobacterium tuberculosis* est divisée en 5 groupes. Ces mécanismes peuvent être primaires ou acquis : impénétrabilité réduite, efflux élevé, suppression de l'activité enzymatique, modification de la structure de la cible ou réduire la fonction enzymatique de la pro-drogue (Amjad et Riaz, 2022).

*Mycobacterium tuberculosis* est classé MDR-TB (Multi-drug resistant TB) lorsqu'il présente une résistance à l'INH et au RIF. Habituellement, il montre une résistance par un mécanisme acquis présentant des mutations dans l'ADN. Il a été rapporté que les plasmides et le transfert de gènes ne sont pas impliqués dans la résistance aux médicaments (**Amjad et Riaz, 2022**).

### III.9. Mécanismes de résistance aux médicaments de première ligne

#### A. Rifampicine

La rifampicine est une ansamycine lipophile fortement bactéricide et stérilisante. Une caractéristique importante de la RIF est qu'elle est active contre les bacilles de croissance active et de métabolisme lent (sans croissance). Bien que la RIF connaisse une interférence avec la synthèse de l'ARN en se liant à la sous-unité de l'ARN polymérase, une étude récente a montré que la liaison RIF à la cible RpoB induit une formation de radicaux hydroxyles dans des bacilles sensibles. Les mutations dans une région « hot-spot » d'une séquence de 81 paires de bases du gène rpoB sont retrouvées dans environ 96 % des isolats de *M. tuberculosis* RIF-résistants. Les mutations aux positions 531, 526 et 516 sont les mutations les plus fréquentes. Les mutations dans le gène rpoB entraînent généralement une résistance croisée à toutes les rifamycines, y compris la rifabutine (**Ben Hadj Hassine et Drancourt, 2017**).

#### B. Pyrazinamide

Le pyrazinamide est un médicament de première intention, puissant contre la non-réplication MTB persistant. PZA remplit également une fonction cruciale dans la réduction du taux de rechute de la tuberculose ; raccourcir le cours de traitement d'un an à six mois efficaces là où il existe une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide. La proposition mécanisme d'action du pyrazinamide implique la conversion de pyrazinamide en acide pyrazinoïque, par l'enzyme pyrazinamidase/ nicotinamidase codée par le gène pncA. L'acide pyrazinoïque perturbe l'énergie membranaire bactérienne ; transport membranaire ; formation de CoA et acidification du cytoplasme. Plus la résistance au pyrazinamide a été associée à une mutation dans le gène pncA. Cette mutation explique la plupart des cas de résistance rapportés en MTB. Autres cibles et mécanismes comprennent : pompe à efflux protéine ribosomale S1 (RpsA) impliquée dans la trans-translation, ont identifié une mutation au C-terminal de RpsA qui est responsable du retard de la liaison de l'acide pyrazinoïque POA à RpsA, rendant ainsi PZA inactif (**Abraham et al., 2020**).

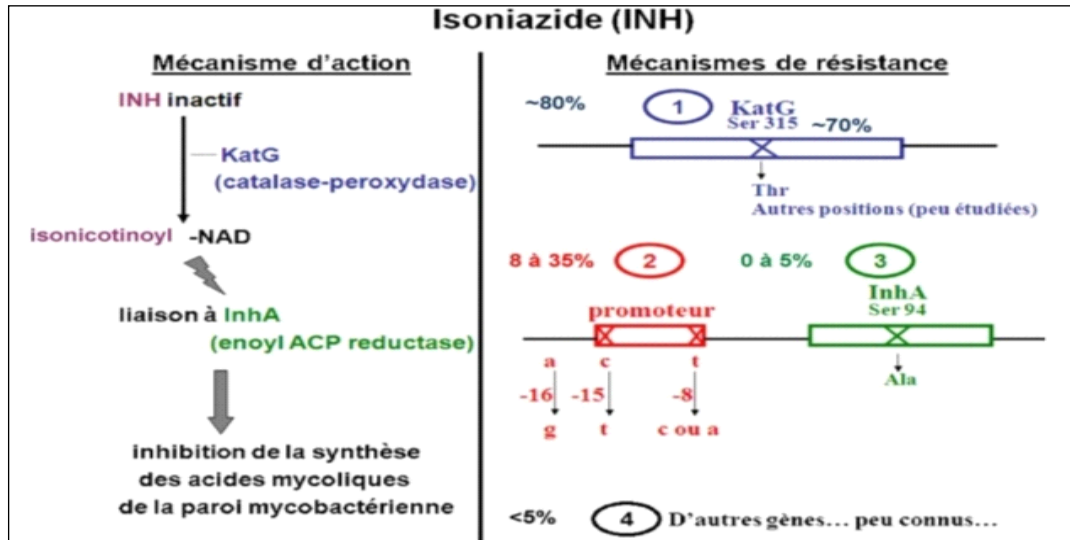
### C. Isoniazide

L'isoniazide (hydrazide d'acide isonicotinique) est un pro-médicament qui nécessite une activation par l'enzyme catalase-peroxydase codée par le gène *katG*. Le principe actif (radical acyle isonicotinique ou anion) réagit avec le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD), formant le produit d'addition INH-NAD, qui inhibe l'*InhA* provoquant une inhibition de la synthèse de l'acide mycolique de la paroi cellulaire (**Figure 28**) (**Ben Hadj Hassine et Drancourt, 2017**).

L'INH n'est actif que contre les formes dynamiques de *M. tuberculosis*, mais pas contre les bacilles dormants. La tolérance à l'INH dans les mycobactéries dormantes peut être causée par la protéine 1 de liaison à l'ADN mycobactérienne (MDP1), une protéine analogue aux histones, qui régule la transcription de *katG* et peut conduire à une tolérance à l'INH. La résistance à l'INH est un processus complexe. Les mutations dans plusieurs gènes, y compris *katG*, *ahpC*, *inhA*, *kasA* et *ndh* ont toutes été associées à une résistance à l'INH. Les mutations dans *katG* sont le principal mécanisme de résistance à l'INH. La mutation *katG* S315 est la mutation la plus fréquente dans les souches résistantes à l'INH, représentant 50 à 95 % des isolats cliniques résistants (**Ben Hadj Hassine et Drancourt, 2017**).

Contrairement aux mutations *katG*, qui provoquent habituellement une résistance élevée, les mutations du gène *inhA* ou dans la région de son promoteur sont habituellement associées à une résistance de bas niveau avec des concentrations minimales inhibitrices de 0,2-1 g/L et sont moins fréquentes que les mutations *katG* (**Figure 26**). Les mutations dans *inhA* ne causent pas seulement la résistance à l'INH, mais elles confèrent également une résistance croisée à l'éthionamide éthylique (ETH), structurellement lié. D'autres gènes, y compris *kasA*, *ahpC*, *ndh* et la région intragénique dans *ahpC-oxyR* ont été associés à une résistance à l'INH, mais leur impact sur la résistance chez les isolats cliniques reste incertain (**Figure 28**) (**Ben Hadj Hassine et Drancourt, 2017**).





**Figure 28 :** Schéma des mécanismes d'action et de résistance à l'isoniazide (Brossier, 2017)

#### D. Éthambutol

Faisant partie du régime antituberculeux à quatre médicaments, il est combiné avec du PZA, de la rifampicine et de l'isoniazide pour prévenir la résistance à la rifampicine, en particulier dans les cas où leur résistance à l'isoniazide est non détectable. Le mode d'action de l'éthambutol consistait à interférer avec la synthèse de la paroi cellulaire chez *Mycobacterium tuberculosis*. Cependant, plusieurs autres hypothèses formulées sur le mécanisme d'action de l'éthambutol comprennent l'inhibition de la synthèse de la spermidine, blocage du transfert de l'acide mycolique à la paroi cellulaire, interférant avec le métabolisme de l'ARN, inhibition de la synthèse des phospholipides. Il n'y a pas de clarté sur le mécanisme de résistance à l'éthambutol, avec le mécanisme de résistance initialement lié à la mutation du codon 306 dans *embB*. MTB résistant à l'isoniazide avec mutation au niveau du *katG* Ser315 s'est également avérés présenter simultanément une résistance à l'éthambutol. Polymorphisme dans *embA*, *embC* et mutations dans *embB*497 et *embB*406, mutation du codon 306 dans *embB* ont tous été impliqués dans la résistance à l'éthambutol (Tableau 12) (Abraham *et al.*, 2020).

#### E. Streptomycine

Le principal mécanisme de résistance à la streptomycine serait médié par des mutations dans les gènes *rpsL* et *rrs*, codant pour la protéine ribosomale S12 et l'ARNr 16S, respectivement, représentant 60 % à 70 % de la résistance à la streptomycine. Récemment, des mutations du gène *gidB*, codant pour un 7- méthylguanosine-méthyltransférase spécifique de la méthylation de le G527 en boucle de l'ARNr 16S, ont été impliqués dans

des résistances à la streptomycine. L'analyse du génome entier a également démontré une délétion de 130 pb dans le gène *gidB* qui est peut-être médiateur de la résistance à la streptomycine (**Tableau 13**) (**Dookie et al., 2018**).

**Tableau 14** : Mode d'action et mécanisme de résistance aux antibiotiques de première ligne chez *Mycobacterium tuberculosis* (**Amjad et Riaz, 2022**)

Antibiotiques	Mode d'action	Mode de résistance
Isoniazide (INH)	La valeur CMI (concentration minimale inhibitrice) pour l'isoniazide est de 0,25 µg/mL. Il n'agit que dans des conditions aérobies à 37°C. Il est activé par l'enzyme catalase-peroxydase (KatG) résultant en des radicaux qui détruisent la cellule cible. La cible la plus sensible est <i>InhA</i> qui dirige la synthèse de l'acide mycolique	La résistance au médicament est acquise par des mutations (mutation Ser315Thr et mutation du gène de structure <i>InhA</i> ) ou des délétions du gène <i>KatG</i> . Des mutations dans <i>InhA</i> confèrent également une résistance à l'éthionamide.
Rifampicine (RMP)	Il a une CMI de 0,5-3 µg/ml Tue la phase logarithmique ainsi que les bacilles de la tuberculose en phase stationnaire. Il inhibe la production d'ARN en adhérant à l'ARN polymérase. Il assure un traitement dans les 8 mois.	La résistance au médicament est due à une mutation dans une région de 81 paires de bases du gène <i>rpoB</i> (mutation ponctuelle) qui code pour la sous-unité β de l'ARN polymérase dépendante de l'ADN. Des mutations se produisent dans deux codons, Ser531 et His526.
Pyrazinamide (PZA)	Il agit uniquement à pH acide avec une CMI (concentration minimale inhibitrice) de 40µg/mL. Il tue 80 % des bacilles en une semaine et demi d'incubation. Il n'a aucun effet sur la biosynthèse de l'acide mycolique. La pyrazinamidase (PZase) convertit le Pyrazinamide PZA en acide	La résistance à un médicament est due à une mutation du gène <i>pncA</i> . Le regroupement se produit à trois endroits des résidus d'acides aminés, c'est-à-dire 3-17, 61-85, 132-142 qui habitent le site d'action de la PZase. Il existe des insertions ou mutations génétiques

	pyrazinoïque(POA) dès son entrée dans la cellule. POA est un anion qui est déplacé à l'extérieur de la cellule formant HPOA qui pénètre à nouveau dans la cellule et perturbe la membrane et le métabolisme énergétique.	(mutations Frameshift) dans le gène <i>pncA</i> ainsi qu'une substitution His57Asp.
Streptomycine (STM)	Il signale une résistance aux médicaments de 85 % dans l'infection tuberculeuse. Cela a un impact profond sur le niveau transcriptionnel et traductionnel. Il provoque une lecture erronée des codons et inhibe la synthèse des protéines car il coiffe la sous-unité 30S. Il agit à pH alcalin avec une CMI (concentration minimale inhibitrice) dans une plage de 6-7 µg/ml.	La résistance à un médicament est due à des mutations du 16SrRNA ainsi que du S12 ( <i>rpsL</i> ) qui code pour la protéine ribosomique S12. La mutation 16SrRNA déstabilise une structure de pseudonœud associée à S12. Celles-ci exigent une résistance de 70 % dans les isolats cliniques de patients. Dans le gène <i>rrs</i> , il y a une insertion de T à la place de C en position 491, ce qui explique une lecture erronée des codons.
Éthambutol (EMB)	L'EMB n'agit que contre les bacilles en phase logarithmique dont la CMI est de 3 µg/ml. Il empêche la formation de composants de la paroi cellulaire, c'est-à-dire le lipoarabinomannane. Il le fait en inhibant l'activité de l'arabinosyl transférase qui convertit l'arabinose en arabinane.	La résistance au médicament est associée à l'opéron <i>embCAB</i> englobant une mutation ponctuelle. Ces mutations jouent un rôle dans l'inhibition de la biosynthèse de la paroi cellulaire.

### III.10. Mécanismes de résistance aux médicaments de deuxième ligne

#### A. Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont de puissants antibiotiques bactéricides actuellement utilisés comme traitement de deuxième intention de la TB pharmaco-résistante. La ciprofloxacine et l'ofloxacine représentent une ancienne génération d'antibiotiques qui sont des dérivés de l'acide nalidixique. Les fluoroquinolones de nouvelle génération, telles que la moxifloxacine et la gatifloxacine, sont actuellement envisagées pour une utilisation dans les schémas thérapeutiques pour la TB pharmaco-résistante. Cette classe d'antibiotiques cible l'enzyme ADN gyrase, empêchant ainsi la transcription pendant la réplication cellulaire. Les ADN gyrases sont codées par les gènes *gyrA* et *gyrB*. La résistance aux fluoroquinolones a été liée à des mutations survenant dans une région conservée connue sous le nom de région déterminant la résistance aux quinolones dans les gènes *gyrA* et *gyrB*. Les souches de MTB résistantes aux fluoroquinolones présentent le plus souvent des mutations dans les codons du gène *gyrA* (Dookie *et al*, 2018).

Des mutations dans les codons 74, 88 et 91 ont également été associées à la résistance aux fluoroquinolones. Il a été rapporté qu'une résistance cliniquement significative à la ciprofloxacine et à l'ofloxacine (CMI de 2 mg/L) est conférée par une seule mutation de la gyrase, alors que des mutations doubles dans le *gyrA* ou les mutations concomitantes de *gyrA* et de *gyrB* entraînent des CMI élevées. La mutation détectée dans le codon 95 de *gyrA* est un polymorphisme naturel qui ne joue aucun rôle dans la médiation de la résistance aux fluoroquinolones. La complexité de la résistance aux fluoroquinolones dans le MTB a été démontrée par l'hypersensibilité induite par la présence de mutations du codon 80 du gène *gyrA*, en particulier lorsqu'elles se produisent avec d'autres mutations conférant une résistance. Des mécanismes d'efflux ont également été signalés comme médiateurs de la résistance aux fluoroquinolones. Les mutations du gène *gyrB* sont rares. Une récente analyse multi-pays a révélé une faible résistance aux fluoroquinolones de nouvelle génération. Cela peut s'expliquer par l'utilisation généralisée de cette classe de médicaments (Dookie *et al*, 2018).

#### B. Acide para-aminosalicylique

Le mécanisme de résistance à l'acide para-aminosalicylique n'a été élucidé que très récemment. Il est suggéré que l'acide para-aminosalicylique entre en compétition avec l'acide p-aminobenzoïque pour l'enzyme dihydroptéroate synthase, inhibant la synthèse des folates. Le principal mécanisme de médiation de la résistance à l'acide para-aminosalicylique a été identifiée comme mutations survenant dans le gène *thyA*,

représentant 40 % de la résistance à acide para-aminosalicylique. La mutation T202A thyA, initialement associée à la résistance à l'acide para-aminosalicylique s'est avérée être un marqueur associé aux familles de souches latino-américaines plutôt qu'à la résistance à l'acide para-aminosalicyliques (**Dookie et al., 2018**).

### C. Éthionamide

L'éthionamide est un dérivé de l'acide isonicotinique structurellement similaire à l'isoniazide. C'est aussi une prodrogue nécessitant une activation par une monooxygénase codée par le gène ethA. Il interfère avec la synthèse de l'acide mycolique en formant un adduit avec le NAD qui inhibe l'enzyme ényl-ACP réductase. EthA est régulé par le répresseur transcriptionnel EthR. La résistance à l'éthionamide se produit par des mutations dans etaA/ethA, ethR ainsi que des mutations dans inhA, qui provoquent une résistance à la fois à l'isoniazide et à l'éthionamide. De plus, des études avec des mutants spontanés résistants à l'isoniazide et à l'éthionamide de *M. tuberculosis* ont révélé qu'ils se mappaient à mshA, codant pour une enzyme essentielle à la biosynthèse du mycothiol (**Palomino et Martin, 2014**).

### III.11. Mécanisme de développement de la résistance du BK aux antituberculeux

Dans la tuberculose active, la caverne est le lieu où la biomasse mycobactérienne est la plus importante (90 à 95 % de l'inoculum) avec un rythme exponentiel de croissance. Au sein de cette population sauvage de *M. tuberculosis* existent des mutants résistants naturels aux antibiotiques antituberculeux majeurs (par mutation aléatoire, en dehors de toute antibiothérapie). Le nombre de mutants résistants naturels varie : 1/100 000 (pour l'isoniazide (INH)), et 1/10 000 000 pour la rifampicine. Ainsi, au sein d'une caverne qui contiendrait (1x BK, il y a avant traitement, au moins 1000 BK naturellement résistants à l'INH et 10 BK naturellement résistants à la rifampicine. Donc, dans la tuberculose active, l'existence des mutants résistants naturels contre-indique l'utilisation d'une monothérapie, qui conduit rapidement à la sélection de bactéries résistantes à l'antibiotique (**Pilly, 2020**).

La survenue de chaque mutation étant indépendante, l'obtention d'un double mutant correspond au produit de chaque mutation. Donc, la multithérapie antituberculeuse permet de prévenir l'émergence des mutants résistants naturels croisés. Dès lors, on comprend que le défaut d'observance est le facteur principal impliqué dans l'émergence de la multirésistance du BK (**Pilly, 2020**).

En résumé, l'utilisation d'une multithérapie dans la tuberculose active est indispensable pour empêcher la sélection des mutants résistants naturels aux antituberculeux (**Pilly, 2020**).

### III.12. Détection de la résistance aux antituberculeux

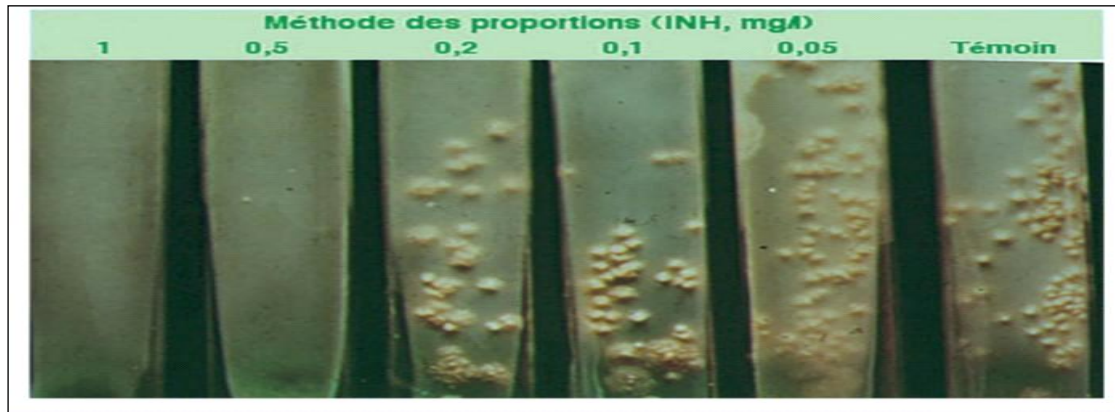
La détection de la résistance aux antibiotiques est importante pour optimiser le choix de l'antibiothérapie ; Afin de prévenir ou de ralentir la diffusion de la résistance bactérienne, les cliniciens doivent disposer précocement des principales informations concernant la bactérie responsable et sa sensibilité aux antibiotiques (**Billy, 2004**).

La détermination de la sensibilité ou de la résistance aux antituberculeux est réalisable par 2 types d'approche :

- L'approche phénotypique consiste à déterminer s'il y a une croissance de l'isolat de complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) en présence de l'antibiotique dans des conditions standardisées.
- L'approche génotypique détermine la présence ou non de mutations susceptibles de conférer une résistance à l'antibiotique (**Lalande, 2012**).

#### ❖ Tests phénotypiques

Les tests phénotypiques de référence pour l'étude de la sensibilité aux antituberculeux, ou antibiogramme, utilisent la méthode des proportions en milieux solides (en France, préférentiellement sur milieu de Löwenstein-Jensen) ; ils sont conditionnés par l'obtention d'un isolat de complexe *mycobacterium tuberculosis* MTBC. Mais 4 semaines sont nécessaires pour que cet antibiogramme soit interprétable. Les isolats sont considérés comme sensibles, à l'isoniazide, à la rifampicine, à la streptomycine et à l'éthambutol quand la proportion des mutants résistants est inférieure à 1 % de l'inoculum testé (la proportion doit être inférieure à 10 % pour le pyrazinamide) Différentes méthodes d'antibiogramme, principalement fondées sur la technologie de la culture en milieu liquide (technique MGITR, BactecR460, MB/BacT AlertR ou plus récemment Versa TREKR), ont permis d'obtenir des résultats dans un délai de 8 jours en moyenne sur la sensibilité aux 4 principaux antituberculeux, ainsi que sur celle de la streptomycine, à partir d'un isolat. Ainsi, en combinant culture et antibiogramme par une méthode en milieu liquide, le délai d'obtention des résultats, à partir du recueil de l'échantillon, est en moyenne de 21 jours, contre 7 à 10 semaines en moyenne pour la méthode conventionnelle (**Figure 29**) (**Lalande, 2012**).



**Figure 29** : Antibiogramme de *M. tuberculosis* par la méthode classique des proportions en milieu solide (**Ben Haj Hassine et Drancourt, 2017**)

#### ❖ Tests génotypiques

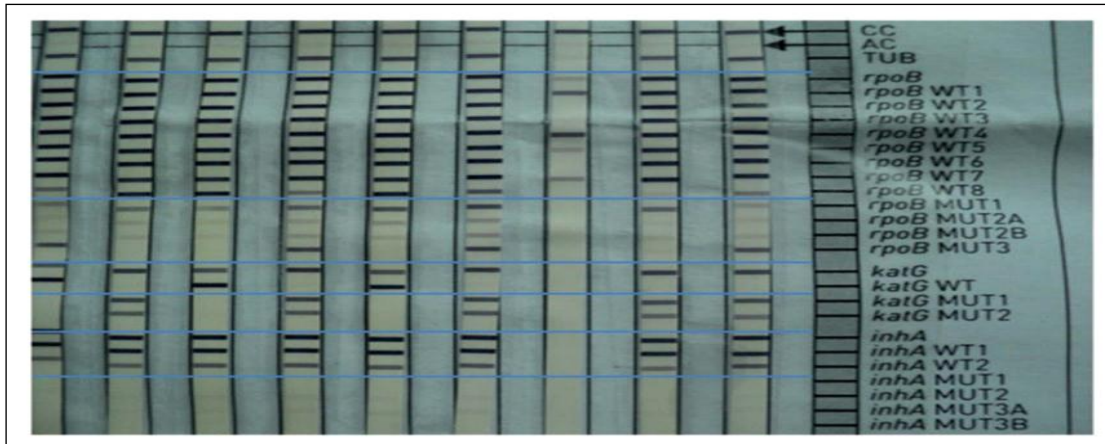
Lorsque la résistance aux antibiotiques est liée à des mutations sur de courtes séquences nucléotidiques du ou des gène(s) codant pour la cible de l'antibiotique, la détection de la résistance est possible par des méthodes génotypiques. Les techniques sont applicables soit aux cultures, soit directement sur le prélèvement, riche en bacilles (**Lalande, 2012**).

La technique LiPA (*Line Probe Assay*) comprend une amplification avec plusieurs amorces ciblant les séquences nucléotidiques susceptibles d'être mutées et une hybridation sur bandelette avec des sondes du gène sauvage et des sondes correspondant aux mutations les plus fréquentes, suivies d'une révélation enzymatique. Différents kits sont disponibles, comme INNO-LiPARRifTB (Innogenetics) pour la rifampicine. Plus informatifs, les kits GenoType (HainLifescience), MTBDR plus pour la rifampicine et l'isoniazide, et MTBDRsl pour les fluoroquinolones, les aminosides et l'ethambutol sont réalisables en 5 heures (préparation de l'échantillon, amplification et hybridation) (**Lalande, 2012**).

Le test GenoType R MTBDR permet plus la détection respectivement, de 97% et 84% des mutants résistants à la rifampicine et à l'isoniazide. En revanche, les résultats du test GenoType R MTBDRsl pour les autres antituberculeux sont moins fiables, avec une sensibilité variable suivant l'antibiotique : celle-ci est cependant meilleure pour les fluoroquinolones (87 %) que pour l'ethambutol (57 %) ; si aucune mutation n'est détectée, un recours aux méthodes phénotypiques est alors nécessaire, afin de confirmer la sensibilité aux antituberculeux de deuxième ligne (**Lalande, 2012**).

Le test XpertR MTB/RIF combine la détection des MTBC et de la résistance à la rifampicine directement sur l'échantillon par l'amplification d'une région cible de 81

paires de bases (pb) du gène *rpoB* codant pour une ARN polymérase, cible de la rifampicine. A l'aide des amorces, 5 zones de ces 81 pb sont criblées, l'absence d'amplification pour l'une des amorces signifiant la présence d'une mutation. Les performances rapportées pour ce test par Boehme *et al* (année) sont une sensibilité et une spécificité respectivement, de 97,5 % et 98,1 %, par comparaison avec la méthode phénotypique (**Figure 30**) (Lalande, 2012).



**Figure 30:** Méthode génotypique de la recherche de résistance à l'isoniazide (*katG*, *inhA*) et la rifampicine (*rpoB*) par le test GenoType nMTBDRplus (Ben Haj Hassine et Drancourt, 2017)

### III.13. Diagnostic de résistance

La précocité du diagnostic de la résistance permet la mise en place rapide d'un traitement adapté et améliore le pronostic du malade tout en réduisant les risques de transmission des souches résistantes qui conduit à la résistance primaire. Des outils moléculaires permettent de faire le diagnostic de la multirésistance directement à partir des expectorations des patients bacillifères. Il s'agit en particulier du test Génotype MTBDRplus® qui permet de diagnostiquer quasiment toutes les souches résistantes à la Rifampicine (RMP). Il ne détecte toutefois que 80 % à 90 % des résistances à l'INH. Par conséquent, un résultat « sensible INH et résistant RMP » par ce test n'exclut pas une résistance à l'INH en particulier en cas de forte suspicion de multirésistance. Actuellement, un antibiogramme phénotypique traditionnel doit toujours venir confirmer un résultat donné par un test moléculaire. Néanmoins, cette limite étant notée, il faut retenir que le diagnostic moléculaire de la résistance doit systématiquement être proposé chez les patients à risque de multirésistance, c'est-à-dire ceux qui sont en échec de traitement, ceux qui ont reçu plusieurs traitements consécutifs, ceux qui proviennent de pays à forte



prévalence de MDR ou qui ont eu un comptage avec un patient tuberculeux MDR. C'est pourquoi il est important que les cliniciens prenant en charge des patients tuberculeux connaissent et recherchent systématiquement ces principaux facteurs de risque avant tout traitement (Veziris et Robert, 2010).

### III.14. Traitement de la tuberculose résistante

Le traitement efficace de la tuberculose, y compris ses formes pharmacorésistantes, dépend de l'utilisation de plusieurs médicaments administrés de façon concomitante pendant une durée adaptée. D'importants progrès ont été réalisés ces dernières années pour identifier des médicaments plus efficaces et plus sûrs ainsi que des schémas thérapeutiques plus courts (OMS-Genève, 2020).

#### III.14.1. Monorésistance (MonoR)

- Le plus souvent résistance à l'INH. Exceptionnellement à l'EMB. La résistance à la rifampicine RMP est rare, sauf chez les sujets infectés par le VIH. Ne pas tenir compte de la résistance au PZA *in vitro* car celle-ci n'est pas toujours transposable *in vivo*.
- Ne pose pas de problèmes thérapeutiques majeurs. En phase initiale : prescrire les 3 médicaments de première ligne encore actifs (dont le PZA).
- En phase de continuation : prescrire 2 médicaments actifs.
- La durée totale du traitement est comprise entre 6 (si MonoR EMB) et 9 mois (si MonoR INH ou RMP).
- La phase initiale dure en général 2 mois. Les conditions pour passer à la phase de continuation sont semblables à celles requises pour la tuberculose à bacilles sensibles.

**NB.** Un antibiogramme élargi n'est en principe pas justifié en cas de monorésistance, sauf s'il s'agit d'un retraitement ou d'une résistance à la RMP. Par ailleurs, il faut l'envisager si l'examen direct des expectorations est toujours positif après plus de deux mois (Wouter *et al.*, 2010).

#### III.14.2. Polyrésistance (PolyR)

La forme la plus fréquente : INH + EMB.

- Demander systématiquement un antibiogramme élargi.
- En phase initiale : prescrire au moins 3 médicaments actifs (ou supposés l'être) parmi lesquels le PZA. Pour les antibiotiques de deuxième ligne, donner la préférence à une FQ ou à l'AMK dans un premier temps. Envisager d'autres choix en fonction des résultats de l'antibiogramme élargi.
- En phase de continuation : prescrire 2 médicaments dont l'activité a été confirmée.

- La phase de continuation doit être prolongée ; une durée totale de traitement de 9 mois est le plus souvent suffisante).
- La phase initiale ne peut être clôturée que si le résultat de l'antibiogramme élargi est connu et si l'évolution clinique, radiologique et bactériologique du patient est favorable (**Wouter et al., 2010**).

### III.14.3. Multirésistance (MR)

- Demander systématiquement un antibiogramme élargi.
- En phase initiale : prescrire au moins 4 médicaments actifs (ou supposés l'être) parmi lesquels le PZA. Inclure l'EMB si la souche y est sensible. Le maintien de l'INH, comme cinquième antituberculeux, pourrait se justifier par le fait qu'un pourcentage variable de bacilles peut y être encore sensible au début du traitement. Pour les antibiotiques de deuxième ligne, donner la préférence dans un premier temps à FQ, AMK et éventuellement PTA. Adapter le traitement en fonction des résultats de l'antibiogramme élargi et en tenant compte du fait qu'au moins 4 médicaments actifs (dont le PZA) sont nécessaires en phase initiale.
- En phase de continuation : prescrire 3 médicaments (y compris PZA) dont l'activité a été confirmée. Dans les cas sévères, l'AMK peut être maintenu s'il est toléré.
- Les phases initiales et de continuation doivent être prolongées ; une durée totale de traitement de 18 à 24 mois est le plus souvent suffisante.
- Le passage à la phase de continuation implique que :
  - Le résultat de l'antibiogramme élargi soit connu et démontre que le patient a reçu au moins 3 antituberculeux actifs au cours de la phase initiale ;
  - 6 examens microscopiques directs sur des expectorations matinales, espacées d'au moins 3 jours, soient consécutivement négatifs ;
  - L'évolution clinique et radiologique du patient soit favorable (**Wouter et al., 2010**).

### III.14.4. Ultrarésistance (UR)

- Cette forme particulièrement grave de résistance hypothèque fortement les chances de guérison ; il en est de même d'autres formes très étendues de résistance mais qui ne répondent pas à la définition d'UR.
- Le traitement est adapté en fonction du résultat de l'antibiogramme élargi et de l'évolution clinique du patient ; sa gestion est également influencée par la présence de nombreux effets secondaires résultant de l'utilisation de médicaments de deuxième ligne particulièrement toxiques.

- Sa prise en charge est du ressort d'un service spécialisé dans le suivi des patients tuberculeux multirésistants (**Wouter et al., 2010**).

### **III.15. Monitoring des traitements**

Le monitoring des traitements a pour but de limiter la toxicité des thérapeutiques et de mener le patient jusqu'au terme du traitement. Une surveillance régulière de certains paramètres est nécessaire, de même que le recours aux traitements adjuvants, afin d'atténuer ou prévenir les effets secondaires délétères à une bonne observance (**Abiteboul et al., 2014**).

### **III.16. Suivi post-thérapeutique du patient**

Il est recommandé de suivre le patient au moins tous les six mois pendant deux ans après l'arrêt du traitement, en particulier si le patient a pris un traitement par les nouveaux antituberculeux (**Abiteboul et al., 2014**).

### **III.17. Épidémiologie de la résistance aux antituberculeux**

#### **III.17.1. Transmission des souches résistantes**

La transmission des souches résistantes peut être interhumaine. Une personne infectée par une souche résistante aux médicaments provenant d'une autre personne est dite avoir une pharmacorésistance primaire. Un peu plus de la moitié de tous les cas de MDR-TB (multidrug-resistant TB) n'ont pas été précédemment traités, probablement en raison de la transmission (souvent une réinfection) de souches MDR-TB ou de XDR-TB (extensively drug-resistant TB = tuberculose ultrarésistante). La transmission sans entrave des souches résistantes aux médicaments dans des établissements collectifs, tels que les hôpitaux, les cliniques, les prisons, les abris et les camps de réfugiés, constitue un obstacle majeur à un contrôle global (**Tierney et Nardell, 2018**).

#### **III.17.2. Distribution géographique**

##### **a. Dans le monde**

La TB pharmac-résistante est un problème croissant et aucun pays ou région n'est épargnée (**Varaine et Rich, 2014**). Elle reste un problème de santé publique qui a de lourdes conséquences sur les patients, les collectivités et les systèmes de santé (**OMS-Genève, 2020**).

Selon de récentes estimations mondiales, il y a eu environ un demi-million de nouveaux cas de tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (MR-RR) en 2018, moins de 40 % de la charge estimée ayant été notifiée et 32 % des cas auraient débuté un traitement de deuxième intention (**OMS-Genève, 2020**).

À l'échelle mondiale, malgré une augmentation des taux de succès thérapeutique, près de 15 % des patients atteints de tuberculose MR-RR meurent de la maladie, et 26 % des décès sont observés chez des patients atteints de tuberculose ultrarésistante (UR) (**OMS-Genève, 2020**).

En 2019, environ un demi-million de personnes dans le monde ont développé une tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR), 8 et 78 % d'entre elles ont une tuberculose multirésistante (TB-MR). Les 3 pays représentant la plus grande part de la charge mondiale étaient l'Inde (27 %), la Chine (14 %) et la Fédération de Russie (8 %). À l'échelle mondiale, 3,3 % des nouveaux cas de tuberculose et 17,7 % des cas déjà traités présentaient une TB-MR ou une TB-RR, les proportions les plus élevées (>50 % chez les cas déjà traités) étant observées dans les pays de l'ex-Union soviétique (**OMS-Genève, 2020**).

En 2020, la couverture du traitement de la tuberculose était de 59 % contre 79 % en 2019. La tuberculose multirésistante (TB-MR) demeure un problème de santé publique et une menace pour la sécurité sanitaire. Seulement, une personne sur trois atteintes de tuberculose pharmaco-résistante avait un accès au traitement en 2020 (**Aubry et Gaüzère, 2021**).

#### **b. En Afrique**

A ce jour, tous les pays de la région africaine, à l'exception des Seychelles, ont notifié des cas de tuberculose multi-résistante (MDR-TB) et 13 pays ont déjà signalé des cas de tuberculose largement résistante aux médicaments (XDR-TB). De plus, il y a toujours un écart entre le diagnostic et le traitement, seulement environ 68 % des cas ayant été diagnostiqués (**OMS-Afrique, 2018**).

L'OMS estime qu'il y a eu 451 551 nouveaux cas de résistance à la rifampicine dans la région africaine - le médicament de première intention le plus efficace et qu'entre 36 000 et 44 000 cas de multi-résistance aux médicaments (MDR-TB) se sont produits dans la région africaine en 2016. Parmi les nouveaux cas de tuberculose multi-résistante, 15 % ont développé une résistance à la rifampicine (**OMS-Afrique, 2018**).

La tuberculose pharmacorésistante touche 77.000 Africains chaque année. « Seule une sur trois personnes est diagnostiquée et près de 20.000 patients sont sous traitement », indique le conférencier qui insiste sur l'importance d'une action collective intersectorielle primordiale pour relever les défis et accélérer le progrès vers l'éradication de la tuberculose à l'horizon 2030 (**Guemmouri, 2021**).

### c. En Algérie

La tuberculose multi-résistante (TBMDR) représente 1,5 % de l'ensemble des cas de tuberculoses en Algérie, elle est due à des bacilles résistants au moins à l'isoniazide et rifampicine, les deux antituberculeux majeurs. Elle pose de nombreux problèmes en raison d'un traitement long et responsable d'effets secondaires graves (**Berdous *et al.*, 2015**).

## III.18. Prévention de la résistance aux antituberculeux

### III.18.1. Prévention de la résistance secondaire

La résistance secondaire est la conséquence directe d'une mauvaise prise en charge. Lors de l'analyse de 35 cas de tuberculose MDR, une équipe expérimentée des États-Unis a dénombré une moyenne de 4 erreurs évitables par malade. Les erreurs les plus fréquentes que doit connaître actuellement tout médecin prenant en charge un malade tuberculeux étaient (**Veiziris *et al.*, 2010**) :

- L'ajout d'une seule molécule à un régime inefficace. Il faut en effet toujours ajouter plusieurs molécules actives à un régime thérapeutique en cours. Ceci est particulièrement vrai quand une des molécules est une fluoroquinolone en raison de la rapidité de sélection de mutants résistants à cette molécule.
- L'absence de détection de la résistance à un antibiotique par le laboratoire, ce qui souligne la difficulté des tests de sensibilité aux antituberculeux, en particulier ceux de seconde ligne et souligne l'importance de faire analyser les souches suspectes par un laboratoire spécial.
- La mise en place d'un régime thérapeutique inadéquat. Ceci est possible au début du traitement, quand l'antibiogramme n'est pas disponible et que le médecin n'a pas suspecté une tuberculose MDR ou quand le traitement est mal conduit une fois l'antibiogramme disponible (avec éventuellement acquisition de résistance depuis le début du traitement inadapté). Ce point souligne l'intérêt d'une équipe entraînée dans la prise en charge de ces cas difficiles à traiter.
- La négligence des problèmes d'observance et de suivi qui se posent. Ceci souligne la nécessité des services de soins de suite spécialisés et de structures permettant un approvisionnement médicamenteux continu pour ces patients et, comme le conseille l'OMS, la nécessité d'un traitement supervisé.
- La prescription d'un traitement préventif chez un malade atteint de tuberculose active. Ce dernier point souligne l'importance d'une bonne évaluation clinique du malade avant toute prescription d'antituberculeux (**Veiziris *et al.*, 2010**).

### III.18.2. Prévention de la résistance primaire

Pour prévenir la résistance primaire, il faut interrompre la transmission des bacilles et en particulier des mutants résistants. Le risque de transmission est majeur avant le début d'un traitement efficace. C'est pourquoi il est important, dès la suspicion de tuberculose pulmonaire, que le clinicien mette en place une stratégie d'isolement respiratoire strict (en cas de tuberculose MDR/XDR, l'isolement doit être maintenu jusqu'à ce que la négativité des cultures des prélèvements respiratoires ait été obtenue) et évite d'hospitaliser les patients suspects de tuberculose dans les mêmes unités que les patients immunodéprimés. En Afrique du Sud, la série épidémique de 53 cas (dont 52 décès) de tuberculose XDR dans une clinique prenant en charge des patients infectés par le VIH rappelle l'absolue nécessité de respecter ce principe. Cette épidémie rappelle les épidémies de tuberculose MDR décrites aux Etats-Unis au début des années 1990. Ces principes simples de prévention sont loin d'être appliqués en routine dans les pays où la prévalence de la tuberculose et du VIH est importante. S'agissant du traitement de l'infection tuberculeuse latente chez les sujets contacts, il ne fait pour l'instant l'objet d'aucune recommandation officielle compte tenu des problèmes de tolérance des antituberculeux de seconde ligne et de l'absence de démonstration de l'efficacité de tels schémas thérapeutiques (**Veziris *et al.*, 2010**).

# *Conclusion*

## Conclusion

La tuberculose représente, à l'échelle mondiale, un énorme problème de santé publique dont l'ampleur est croissante en raison de l'épidémie de SIDA et de l'émergence de souches de *M. tuberculosis* résistantes à au moins deux des antibiotiques les plus couramment utilisés dans le traitement de cette maladie.

Plus de 120 ans après la découverte de *M. tuberculosis* par Robert Koch, la tuberculose reste une maladie infectieuse planétaire préoccupante. C'est une maladie à contamination et manifestation respiratoires prédominantes. Néanmoins, tous les organes peuvent être atteints et les formes cliniques sont très diverses. Parfois insidieuse, pouvant se révéler plusieurs décennies après la primo-infection, l'essentiel est de savoir l'évoquer pour cibler les examens spécifiques et engager sans retard la stratégie thérapeutique.

L'analyse de la situation épidémiologique confirme, qu'avec plus de 8 millions de nouveaux cas par an, la TB est loin d'être une « maladie du passé ». La majorité des cas mondiaux sont déclarés en Asie et en Afrique sub-saharienne. La région d'Afrique compte le plus grand nombre de décès. L'épidémie du VIH, l'existence de programmes nationaux de lutte contre la TB inefficaces et l'émergence de souches résistantes constituent un obstacle au contrôle efficace de la TB et expliquent en partie la morbidité et la mortalité encore élevées de la maladie.

La résistance aux médicaments se développe par mutation génétique spontanée. Un traitement incomplet, irrégulièrement suivi ou une monothérapie sélectionnent ces microorganismes résistants.

L'Organisation mondiale de la santé a pour objectif d'éradiquer la tuberculose d'ici 2035. Pour cela, les tests de diagnostic sont optimisés et de nouveaux traitements et vaccins sont également en cours de développement.



*Références  
bibliographiques*

## Références bibliographiques

- **Aazri, L. ; Aitbatahar, S. et Amro, L. (2020).** Facteurs de risques et diagnostic de la tuberculose. *Revue des maladies respiratoires actualité*, 12 (1): 264.
- **Abdoulaye, O. ; YaouM, M. ; Yacouba, A. ; Douchi, M. ; Harouna, Z.H. ; Harouna Amadou, M.L. ; Amadou, O. ; Djataou Bohari, K. ; Aghali, H., Soumana A.Z. ; Mamoudou, A. ; Hachimou, I. ; Sangare, L. ; Ouédraogo, A et Mamadou, S. (2021).** Prévalence et facteurs prédictifs de la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne chez les patients tuberculeux résistants à la rifampicine au Niger. *Revue Malienne d'infectiologie et de Microbiologie*, 16(3) : 88-92.
- **Abiteboul, D. ; Bernard, L. ; Antoun, F. ; Antoine, D. ; Cambau, E. ; Couderc, L.J. ; Dautzenberg, B. ; delacourt, C. ; Jachym, M. Jarlier, V. ; Lanotte, P. ; Le goaster, C. Vermesse, Z. ; Metivier, N. ; Morgensztejn, N. ; Moulin, A.M. ; Pellanne, I. ; Perronne, C. et Robert, G. (2014).** Tuberculoses à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge. *Haut Conseil de la santé publique*, p 58.
- **Abouda, M. ; Yangui, F. ; Triki, M. ; Kammoun, H. ; Khouani, H. et Charfi, M. R. (2014).** Prévention de la tuberculose. *Revue de Pneumologie clinique*, 453: 01-09.
- **Abraham, A.O. ; Nasiru, A. U. ; Abdulazeez, A.K. ; Seun, O.O. et Ogonna, D.W.N (2020).** Mechanism of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis. *American Journal of Biomedical Science and Research*, pp: 378-383.
- **Amjad, I. et Riaz, S. (2022).** Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and its Impact on Modern. *Medicine Arch Microbiol Immunology*, 6 (1): 51-64.
- **Aubry, P. et Gaüzère, B.A. (2021).** Tuberculose. *Centre René La busquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, 33076 Bordeaux (France)*.
- **Belarbi, N. ; Oumellil, S. ; Benyahia, M. ; Kamraoui, L. ; Bouzada, Z.; Benhamou, N. ; Chekouki, Z. ; Sid Ahmed, L. ; Khaldi, S. ; Bennouar, F. Z.; Belareug, N. ; Boungab, Y. ; Dairi, R. ; Sebban, N. ; Youcefi, M. et Talbi, F. Z. (2021).** La situation épidémiologique de la tuberculose au niveau de la région Ouest. *Bulletin épidémiologique de l'ORS d'Oran numéro spécial année*, pp: 01-05.
- **Ben Amar, J. ; Dhahri, B. ; Aouina, H. ; Azzabi, S. ; Baccar, M.A. ; El Gharbi, L. et Bouacha, H. (2014).** Traitement de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique*, 462: 01-08.

- **Ben Haj Hassine, A. et Drancourt, M. (2017).** Détection de la résistance aux antituberculeux au laboratoire. *Revue Francophone des Laboratoires (Elsevier Masson SAS)*, 496 : 60-65.
- **Benkimoun, P. (2019).** La tuberculose, première cause infectieuse de décès, régresse trop lentement. *Planète. Santé.*
- **Bentata, K. (2018).** Thèse de doctorat en sciences médicales : La tuberculose extrapulmonaire au niveau de la wilaya de Mostaganem, problème transdisciplinaire de santé publique : quelle stratégie pour une meilleure prise en charge. Spécialité : Pneumo-phtisiologie. Algérie.
- **Berdous, T. ; Boukheris, C.I. et Nafti, S. (2015).** Tuberculose multirésistante : à propos de 77 cas. *19e Congrès de pneumologie de langue française -Lille. Cross Mark*, A217, pp : 689- 692.
- **Billy, C. et Perronne, C. (2004).** Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. *Encyclopédie médico-chirurgicale EMC-Maladies infectieuse*, 1(2) : 81-98
- **Billy, C. et Perronne, C. (2004).** Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. *Encyclopédie médico-chirurgicale EMC-Maladies Infectieuses*, pp : 81-98.
- **Boehme, C. (2021).** *Mycobacterium Tuberculosis* is inactivated. *Germicidal UV-C Light. By Atlantic ultraviolet corporation; Hauppauge USA, NY 11788*, pp: 273-500.
- **Bonnet, M. (2011).** Les nouveaux tests diagnostiques de la tuberculose maladie : de la théorie à la pratique dans les pays du Sud. *Revue des maladies respiratoires*, (28) 10 : 1310-1321.
- **Bouheraoua, H. (2013).** Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine : La tuberculose en 2011-2012 dans le service de médecine de l'établissement public de santé national de FRESNES (EPSNF). Université Paris Diderot- Paris, faculté de médecine, 7 : 07-124.
- **Bouskraoui, M. et Piro, Y. (2020).** Prise en charge de la tuberculose chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Programme National de Lutte Antituberculeuse. Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies. Royaume du Maroc Ministère de la Santé. *AZ Editions – Rabat*, pp : 01- 46.
- **Boulahbal, F. et Chaulet, P. (2004).** La tuberculose en Afrique épidémiologie et mesures de lutte. *Conférence : Médecine Tropicale*, 64 (3): 224-228.

- **Brossier, F. (2017).** Mécanismes d'action et de résistance de l'isoniazide, un antituberculeux de première ligne. *Journal des Anti-infectieux*, pp : 217-227.
- **Camille, L. (2016).** La tuberculose, une histoire toujours d'actualité. Centre national de la recherche scientifique *CNRS*, 32 (6-7) : 535-536.
- **Cazein, F. ; Lot, F. ; Pinget, R. ; Pillonel, J. ; Leclerc, M. ; Haguy, H. ; Benyelles, L. et Semaille, C. (2009).** Fréquence et facteurs de risque de la tuberculose inaugurale de sida en France. *Bulletin Epidémiologique hebdomadaire BEH thématique, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France*, pp : 110-113.
- **Charbonnier, F. ; Janssens, J.P. et Calmy, A. (2011).** Co-infection tuberculose et VIH : enjeux thérapeutiques. *Revue Médicale Suisse*, 7 : 2295-300.
- **Che, D. et Antoine, D. (2012).** Épidémiologie de la tuberculose. *Revue du praticien*, 62: 473-478.
- **Claro, M. (2021).** Mycobacterium bovis Pulmonary Tuberculosis, Algeria. *Emerging Infectious Diseases* www.cdc.gov/eid 27(3): 972-974.
- **Cole, S. T.; Brosch, R.; Parkhill, J.; Garnier, T.; Churcher, C. et Harris, D. (1997).** Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence . *Nature* 393, pp: 537-544.
- **Coudert, P. et Rubat-Coudert, C. (2017).** Les médicaments antituberculeux. *Elsevier Masson, Société par actions simplifiée SAS*, 568 : 25-29.
- **Coulibaly, S. (2018).** Thèse de doctorat. Synthèse et activité antituberculeuse de quelques dérivés de la 1,10-phénanthrolinone. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, Français. NNT : 2018NORMC407, pp. 01-214.
- **Coulibaly, S. (2018).** Synthèse et activité antituberculeuse de quelques dérivés de la 1,10-phénanthrolinone. Thèse de doctorat. Spécialité Sciences de la vie et de la Santé. Université de Caen Normandie, pp : 01-214.
- **Dlodlo, R.A.; Brigden, G. et Haldal, E. (2019).** Prise en charge de la tuberculose. 7<sup>ème</sup> édition, *Union Internationale Contre la tuberculose et les maladies respiratoire solution de santé pour les pauvres*, pp : 9-135.
- **Dookie, N.; Rambaran, S.; Padayatchi, N.; Mahomed, S.; and Naidoo, K. (2018).** Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care. *J Antimicrob Chemother*, 73: 1138–1151.

- **Doutchi, M. ; Abdoul-Aziz, G. ; Laminou, I. M. ; Issa, A. K. ; Abdoul-Aziz, A.B. ; Hamidou, I. ; Oumani, H. ; Halidou, O. ; Yahaya, H. et Eric. A. (2021).** Co-Infection COVID-19 et Tuberculose : à propos de deux Cas à l'Hôpital National de Zinder-Niger, *Health Scinces and Diseases. The Journal of Medicine and Biomedical Sciences*, 22 (2) : 92-96.
- **El Bouazzi, O. (2020).** Suivi Thérapeutique Pharmacologique de L'isoniazide. Département de biologie médicale, Hôpital d'instruction des armées d'Omar Bongo Ondimba. *European Scientific Journal January 2020 edition*, 16: 1857 - 7881.
- **Ferdinand, S. ; Cassadou, S. et Rastogi, N. (2007).** Transmission de la tuberculose en Guadeloupe : Etude des facteurs de risque de transmission récente et des filières de contamination et de soins. Institut pasteur de la Guadeloupe /Institut de veitle sanitaire / *Conseil général de la Guadeloupe*, pp: 01-56.
- **Fourati, S. ; Mzid, H. ; Marouane, C. ; Kammoun, S. et Messadi-Akrout, F. (2015).** Tuberculose multirésistante : épidémiologie et facteurs de risque. *Revue de Pneumologie clinique*, pp : 01-09.
- **Fraisse, P. (2020).** Tuberculose et COVID-19. DU tuberculose de la SPLF, *Réseau National des centres de lutte antituberculeuse CLAT/ Société de Pneumologie de Langue Française SPLF*.
- **Fujiwara, P.I.; Floyd, K.; Kumar, B.; Lewinsohn, D.; Mametja, D.; Nkhoma, T.B.; Oxley, A.; Sachdeva, K.S.; Vincent, C.; Wandwalo, E. et White, R. (2019).** Plan mondial pour éliminer la tuberculose : 2018-2022. Changement de paradigme. *Stop TB Partnership, Global Health Campus, Chemin du Pommier 40, 1218 Le Grand-Sacconnex, Genève, Suisse*, pp : 09-185.
- **Grosset, J. (2003).** *Mycobacterium t uberculosis* in the Extracellular Compartment: an Underestimated Adversary, *Antimicrob Agents Chemother*, 47(3): 833-836.
- **Guemmouri, S. (2021).** Lutte contre la tuberculose : L'Algérie, une référence en Afrique. *El Moudjahid (Algérie)*.
- **Guenaoui, K. ; Harir, N. et Zeggai, S. (2015).** Profil épidémiologique et histologique de la tuberculose extra-pulmonaire dans la région de Sidi-Bel-Abbès (Algérie) de 2000 à 2011. *Antropo*, 34: 73-79.

- **Guillet-Caruba, C. ; Martinez, V. et Doucet-Populaire, F. (2014).** Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie. *La Revue de médecine interne*, 35 (12) : 794-800.
- **Gygli, S.M.; Borrell, S, Trauner, A. et Gagneux, S (2017).** Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic and evolutionary perspectives, *Federation of European Microbiological Societies FEMS Microbiology Reviews*, 41: 354-373.
- **Hamidi, S. (2016).** Profil épidémiologique de la tuberculose dans une commune à l'intérieur de l'Algérie. *Algerinne, Medea, Algérie*, pp: 353-358.
- **Heym, B. et Cole, S.T. (1996).** Les mécanismes moléculaires de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 26: 926-929.
- **Hindlet, P. et Lemaitre, F. (2013).** Antituberculeux. *Pharmacie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris/ Laboratoire de pharmacologie biologique et pharmacogénétique, CHU de Rennes*, pp : 943- 967.
- **Huchon, G. (1994).** Tuberculose. Editions Scientifiques, *Techniques et Médicales Rousselet*, p 119.
- **Iseman, M. (1994).** Evolution of drug-resistant tuberculosis: A tale of two species. *Proceedings of the National. Academy of Sciences. United States of America (U.S.A)*, 91: 2428-2429.
- **Jabri. H.; Lakhdar. N.; El Khattabi. W. et Afif, H. (2016).** Les moyens diagnostiques de la tuberculose. *Diagnostic means for tuberculosis*, pp : 01-06.
- **Kevin, A. et Alame, E. (2016).** Les infections à mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* à Libreville : profil des résistances aux antibiotiques et diversité génétique. *Microbiologie et Parasitologie. Université Sorbonne Paris Cité. Français. NNT : 2016USPCC129*
- **Kiazyk, S. et Ball, T. B. (2017).** L'infection tuberculeuse latente : un aperçu. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, 43(3) : 68-72.
- **Knuchel, J.; Lador, F.; Soccac, P. M. et Janssens, J.P.(2016).** Le point sur la tuberculose multirésistante en Suisse. *Revue Médicale Suisse*, 12 : 1948-1954.
- **Labie, D. (2006).** Tuberculose et VIH : drame de l'Afrique. *Médical. Sciences journal.*, 22: 878-880.

- **Labie, D. (2007).** Résistances de *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance. *Medical Sciences journal*, 23 : 205-209.
- **Lalande, V. (2012).** Nouveaux outils microbiologiques et tuberculose : quelles perspectives ? *New microbiological tools for tuberculosis: what perspectives ? La Lettre de l'Infectiologie*, 1 : 14-19.
- **Marigot-Outtandy, D et Perronne, C. (2009).** Les nouveaux antituberculeux. *Réanimation. Elsevier Masson France*, 18 : 334-342.
- **Mjid, M. ; Cherifa, J. ; Ben Salahb, N. ; Toujania, S. ; Ouahchia, Y. ; Zakhamaa, H. ; Louzirb, B. ; Mehiri-Ben Rhoumaa, N. et Bejia .M. (2014).** Épidémiologie de la tuberculose. *Revue Pneumologie Clinique*. pp.01-06
- **Mougari, F. et Cambau, E. (2014).** Mycobactéries et eau. *Revue francophone des laboratoires*, 460 : 69-74.
- **Muylaert, A. et Mainil, J.g. (2012).** Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». *Annales de Médecine Vétérinaire*, 156 : 109- 123.
- **Nation Unies. (2021).** L'actualité mondiale Un regard humain-La Covid-19 a provoqué une augmentation des décès dus à la tuberculose pour la première fois en dix ans. *Organisation des Nations unies ONU Info*.
- **Nay, A. M. et Barbier, F. (2017).** Tuberculose chez les patients de réanimation. *Médecine Intensive Réanimation*, 26 : 177-187.
- **Nguyen, L. (2016).** Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*: an update. *Archive of Toxicology* ,90:1585–160
- **Nguyen, T. V. (2014).** Utilisation des systèmes de surveillance pour évaluer les aspects particuliers de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux en France. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI. Français. NNT : PA066283.
- **OMS. (2010).** Tuberculose : Faits et chiffres sur la tuberculose. Resume : Rapport 2010 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde.
- **OMS-Genève. (2017).** Cadre pour la mise en œuvre de la “Stratégie de l’OMS pour mettre fin a la tuberculose” dans la Région africaine au cours de la période 2016 - 2020. Genève.
- **OMS - Afrique. (2018).** Journée mondiale de lutte contre la tuberculose. Tuberculose (TB). *Health topics. Bureau régional de l'Afrique*.

- **OMS- Genève. (2020).** Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement - traitement de la tuberculose pharmacorésistante. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- **OMS. (2020).** Rapport sur la tuberculose dans le monde 2020 : résumé d'orientation. Genève : Organisation mondiale de la Santé. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- **OMS. (2021).** Page d'accueil, Centre des médias, Principaux repères, Détail, Tuberculose.
- **Oulad kouider, M. et Benkhaled, I. (2019).** Intradermoréaction (IDR) à la tuberculine : un geste simple qui reste utile. *Journal de la faculté de médecine de Blida (JFMB)*, 5 : 13-15.
- **Palomino, J.C. et Martin, A. (2014).** Drug Resistance Mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*, *Antibiotics*, 3: 317-340.
- **Paul, G. (2004).** *Mycobactérium*. Faculté de Médecine. Cochin-Port. Université Paris.
- **Pfyffer, G. E. (2007).** *Mycobacterium*: General Characteristics, Laboratory Detection, and Staining Procedures. In P. R. Murray (Ed.), *Manual of Clinical Microbiology*. 9<sup>th</sup> edition, pp: 543-572.
- **Pilly, E.C.N. (2020).** Tuberculose de l'adulte et de l'enfant. 6<sup>ème</sup> édition. *Editions ALINÉA, Maladies infectieuses et tropicales - Préparation épreuves classantes nationales ECN - Tous les items d'infectiologie*, p 320
- **Piubello, A. ; Aït-Khaled, N. ; Caminero, J.A. ; Chiang, C.Y. ; Dlodlo, R.A. ; Fujiwara, P.I. ; Haldal, E. ; Koura, K.G. ; Monedero, I. ; Roggi, A. ; Schwoebel, V. ; Souleymane, B. ; Trébucq, A. et Van Deun, A. (2018).** Guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante. *Paris, France : Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires*, pp : 06-89.
- **Quintana-Murci, L. ; Brosch, R. ; Alzari, P. ; Manina, G. et Duffy, D. (2021).** Tuberculose : La tuberculose tue près de 1,4 millions de personnes chaque année dans le monde. *Institut pasteur (Centre médical)*.
- **Rastogi, N. ; Legrand, E. et Sola, C. (2001).** The mycobacterai: an introduction to nomenclature and pathogenesis. *Revue scientifique et technique (international office of epizootics)*, 20 (1) : 21-54.
- **Reinhardt, E. (2005).** Rapport de l'OMS Niveaux alarmants de cas de tuberculose liés au VIH en Afrique.



- **Renoux, E. ; Barrehmatan, A. ; Sevre, J. P. ; Mohamed ali, I. ; Chami, D et Vincent, V. (2002).** Tuberculose et infection VIH l'expérience du programme national de lutte antituberculeuse de Djibouti: 1990-1996. *Revue générale : Médecine Tropicale*, 62: 171-176.
- **Rivest, P. ; Abdelaziz, N. ; Déry, S. ; Isler, M. ; Lacroix, C. ; Provençal, L. et Thibert, L. (2017).** La tuberculose. Guide d'intervention. Édition : La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux. *Gouvernement de Québec*, pp : 01-129.
- **Saint, M. (2020).** Questions fréquentes : COVID-19 et tuberculose. *The Union, a century of leadership in lung health .Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, F-75006 Paris – France, Version 2.*
- **Schmidt, H. (2020).** Rifampicine. Draft proposal for revision for The International Pharmacopoeia. *WHO Drug Information*, 34(4): 842-845.
- **Shetty, P. (2008).** Résistance aux antibiotiques : Questions fréquemment posées. Rapprocher la science et le développement
- **Singh, R.; Dwivedi, S.P.; Gaharwar, U.S.; Meena, R.; Rajamani, P. et Prasad, T. (2019).** Recent updates on drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Applied Microbiology*, 128: 1547-1567.
- **Tékpa, G. ; Fikouma, V. ; Marada Téngothi, R. M. ; Longo, J. D. ; Amakadé Woyengba, A. P. et Koffi, B. (2019).** Aspects épidémiologiques et cliniques de la tuberculose en milieu hospitalier à Bangui. *The Pan African Medical Journal*, pp. 1-12.
- **Tierney, D. et Nardell, E.A. (2018).** Tuberculose (TB). *Le manuel MSD, version pour professionnels de la santé.*
- **Todar, K. (2020).** *Mycobacterium tuberculosis* and Tuberculosis. Today's Online Textbook of Bacteriology. *Artment of Bacteriology*, pp. 01-04.
- **Toujani, S. ; Salah, N. B. ; Cherif, J. ; Mjid, M. ; Ouahchy, Y. ; Zakhama, H. ; Daghfous, J. ; Beji, M. ; Mehiri-Ben Rhouma, N. et Louzir, B. (2015).** La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. *Revue de Pneumologie clinique*, 71 (2-3) : 73-82.
- **Trebucq, A. (2004).** La lutte contre la tuberculose dans le monde: résultats et défis. *Médecine Tropicale*, 64: 587-594.
- **Tritar, F. ; Hamzaoui, A. ; Slim, L. ; Gamara, D. ; Maalej, S. ; Berraies, A. ; Ammari, L. ; Hamouda, S. ; Khemiri, M. ; Souissi, Z. ; Fourati, R. et Tnani, F.**

- (2018). Guide de prise en charge de la tuberculose en Tunisie. Edition 2018, *Ministère de la santé. Direction des soins de santé de base. Programme nationale de lutte contre la tuberculose.*
- **Underner, M. ; Perriot, J. ; Peiffer, G. et Jaafari, N. (2020).** COVID-19, tuberculose et mortalité induite. *Elsevier Masson, Société par action simplifiée SAS*, pp: 836-838.
  - **Valleron, A. J. (2006).** L'épidémiologie humaine Conditions de son développement en France, et rôle des mathématiques, *Académie des sciences*, 23: 424.
  - **Vallet, B. ; Ricordeau, P. et Armanteras, A.M. (2017).** Instruction no DGS/SP2/DGOS/PF2/2017/61 du 22 février 2017 relative aux lignes directrices de la prévention et de la prise en charge de la tuberculose résistante et multirésistante. *Bulletins Officiels Santé - Protection sociale Solidarité*, 2017/4 : 01-11.
  - **Varaine, F. ; Henkens, M. et Grouzard, V. (2010).** Tuberculose. Guide pratique à l'usage des médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé. Troisième édition. *Médecins*, pp : 05-161.
  - **Varaine, F. et Rich, M.L. (2014).** Guide pratique à l'usage des médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé. Tuberculose. Édition 2014. *Médecins Sans Frontières/Partner In Health*, pp : 03-305.
  - **Vezeris, N. et Robert, J. (2010).** Résistance aux antituberculeux et impasse thérapeutique. *Medecine/Sciences (M/S)*, 26 : 976-980.
  - **Visca, D. ; Ong, C. W. M. ; Tiberie, S.; Centis, R. L. ; D'Ambrosio, L. ; Chen, B. ; Mueller, J. ; Mueller, P. ; Duarte, R. ; Dalcolmo, M. ; Sotgiu, G. ; Migliori, G. B. et Goletti, D. (2022).** Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Sociedade Portuguesa de Pneumologia*, 27: 151-165.
  - **Wanda, C. et Reygaert, W.C. (2018).** An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3): 482-501.
  - **Wouter, A.O. ; pierre, B. ; Robert, C. ; Maryse, F.D. ; Guido, G. ; Françoise, M. ; Renaat, P. ; Leen, R.; Wouter, S.; Roger, S.; Pascal, V.B.; André, V.D.E.; Bernard, V.; Jean Paul, V.V. et Maryse, W. (2010).** Diagnostic et traitement de la tuberculose. Manuel pratique. Recommandations destinées au corps médical, *FARES asbl*, p 84.
  - **WHO. (2021).** La pandémie de COVID-19 ralentit les progrès de la lutte contre la tuberculose.

- **Yombi, J. C. et Olinga, U. N. (2015).** La tuberculose : Épidémiologie, aspect clinique et traitement. *Louvain Médical.*, 134 (10) : 549-559.

## Résumé

La tuberculose est une infection bactérienne chronique due à *Mycobacterium tuberculosis* (*bacille de koch* ou BK). C'est une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde. La tuberculose pulmonaire est la forme principale de l'infection. Mais quelle que soit la localisation, pulmonaire ou extrapulmonaire, le diagnostic et le traitement suivent des règles communes. Au total, 1,5 millions de personnes sont mortes de la tuberculose en 2020 (dont 214 000 présentaient également une infection à VIH). Parmi tous les nouveaux cas de tuberculose enregistrés en 2020, 86 % sont survenus dans les 30 pays présentant la plus forte charge de la maladie. Deux tiers des cas sont concentrés dans huit pays, avec l'Inde en tête, suivie de la Chine, de l'Indonésie, des Philippines, du Pakistan, du Nigéria, du Bangladesh et de l'Afrique du Sud. L'épidémiologie de la tuberculose est en voie de profondes modifications en conséquence directe de la pandémie de COVID-19. La stratégie thérapeutique de cette maladie est bien standardisée, elle fait appel le plus souvent à quatre antibiotiques antituberculeux majeurs : l'isoniazide (H), la rifampicine (R), le pyrazinamide (Z) et l'éthambutol (E). Elle peut relever d'autres médicaments plus anciens ou d'une nouvelle génération qui sont utilisés en cas de tuberculoses résistantes (multi-résistantes (MDR) ou ultra-résistantes (XDR) ou en cas d'intolérance aux médicaments usuels).

**Mots clés:** Antituberculeux, Épidémiologie, *Mycobacterium tuberculosis*, Résistance, Tuberculose.

## Summary

Tuberculosis is a chronic bacterial infection caused by *Mycobacterium tuberculosis* (Koch's bacillus or BK). It is a major cause of worldwide morbidity and mortality. Pulmonary tuberculosis is the main form of infection. Whatever the location is, pulmonary or extra pulmonary, diagnosis and treatment follow common rules. A total of 1.5 million people died of TB in 2020 (214,000 of whom also had HIV infection). Of all new TB cases recorded in 2020, 86% occurred in the 30 countries with the highest disease burden. Two-thirds of the cases are concentrated in eight countries, with India leading, followed by China, Indonesia, the Philippines, Pakistan, Nigeria, Bangladesh and South Africa. The epidemiology of tuberculosis is undergoing profound changes as a direct result of the COVID-19 pandemic. The therapeutic strategy for this disease is well standardized, most often it uses four major antituberculosis antibiotics: isoniazid (H), rifampicin®, pyrazinamide (Z) and ethambutol (E). It can be taken from older drugs or new generation which are used in the case of resistant tuberculosis (multi-resistant (MDR) or ultra-resistant (XDR) or in the event of intolerance to the usual drugs).

**Keywords:** Antituberculosis, Epidemiology, *Mycobacterium tuberculosis*, Resistance, Tuberculosis.

## ملخص

السل هو عدوى بكتيرية مزمنة تسببها المتفطرة السلية (عصيات كوخ أو BK) يعتبر سببا رئيسيا لأمرأ أخرى وارتفاع الوفيات في جميع أنحاء العالم. السل الرئوي هو الشكل الرئيسي للعدوى. ولكن مهما كان الموضع، رئويا أو خارج الرئة، فإن التشخيص والعلاج يتبعان القواعد العامة. توفي حوالي 1.5 مليون شخص بسبب مرض السل في عام 2020 (منهم 214000 أصيبوا أيضا بفيروس نقص المناعة المكتسبة). من بين جميع حالات السل الجديدة المسجلة في عام 2020، سجلت 86% منها في 30 دولة ذات أعلى عبء مرضي، ويتركز ثلثا الحالات في ثماني دول تتصدرها الهند، تليها الصين، إندونيسيا، الفلبين، باكستان، نيجيريا، بنغلاديش، وأخيرا جنوب إفريقيا. تشهد وبائية السل تغيرات عميقة كنتيجة مباشرة لوباء COVID-19 الإستراتيجية العلاجية لهذا المرض موحدة بشكل جيد، وغالبا ما تستخدم أربع مضادات حيوية رئيسية لمضادات السل: أيزونيازيد (H)، ريفامبيسين (R)، بيرازيناميد (Z) وإيثامبتول (E) قد تندرج تحتها أدوية أخرى قديمة أو جديدة، تستخدم في حالة السل المقاوم (متعدد المقاومة (MDR) أو شديد المقاومة (XDR) أو في حالة عدم تحمل الأدوية المعتادة).

**الكلمات المفتاحية:** مضاد السل، علم الأوبئة، المتفطرة السلية، المقاومة، السل.