

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR



FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE



Année 2007

N° 87



# **TUBERCULOSE ET DEVELOPPEMENT DE LA RESISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX**

THESE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 juillet 2007

Par

***Mlle Nawal AIT KARROUM***

Née le 14 Décembre 1981 à Rabat (Maroc)

---

## **Membres du jury :**

|                             |                     |                |                              |
|-----------------------------|---------------------|----------------|------------------------------|
| <b>Président :</b>          | M. Issa             | <b>LO</b>      | Professeur                   |
| <b>Membres :</b>            | M. Cheikh Saad-Bouh | <b>BOYE</b>    | Professeur                   |
|                             | M. Mamadou          | <b>BADIANE</b> | Maître de Conférences Agrégé |
|                             | M. Bara             | <b>NDIAYE</b>  | Maître de Conférences Agrégé |
| <b>Directeur de thèse :</b> | M. Cheikh Saad-Bouh | <b>BOYE</b>    | Professeur                   |

# UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

## **FACULTE DE MEDCINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO – STOMATOLOGIE**

### **DECANAT & DIRECTION**

**DOYEN**

**M. DOUDOU THIAM**

**PREMIER ASSESSEUR**

**M. CHEIKH S. B. BOYE**

**DEUXIEME ASSESSEUR**

**M. MALICK SEMBENE**

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS  
LY**

**M. AMADOU TIDIANE**

**Dakar, le 20 mars 2006**

# LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2005–2006

## I. MEDECINE

### PROFESSEURS TITULAIRES

|                       |          |                                        |
|-----------------------|----------|----------------------------------------|
| M. José Marie         | AFOUTOU  | Histologie-Embryologie                 |
| M. Mamadou            | BA       | Pédiatrie                              |
| M. Mamadou            | BA       | Urologie                               |
| M. Serigne Abdou      | BA       | Cardiologie                            |
| M. Seydou Boubakar    | BADIANE  | Neurochirurgie                         |
| M. Fallou             | CISSE    | Physiologie                            |
| M. Moussa Fafa        | CISSE    | Bactériologie-Virologie                |
| M. Abdarahmane        | DIA      | Anatomie-Chirurgie Générale            |
| M. Baye Assane        | DIAGNE   | Urologie                               |
| M. Lamine             | DIAKHATE | Hématologie                            |
| M. Amadou Gallo       | DIOP     | Neurologie                             |
| M. Bernard Marcel     | DIOP     | Maladies Infectieuses                  |
| *M. EL Hadj Malick    | DIOP     | O-R-L                                  |
| Mme Thérèse MOREIRA   | DIOP     | Médecine Interne                       |
| M. Boucar             | DIOUF    | Néphrologie                            |
| M. Raymond            | DIOUF    | O.R.L                                  |
| M. Souvasin           | DIOUF    | Orthopédie-Traumatologie               |
| M. Babacar            | FALL     | Chirurgie Générale                     |
| Mme Sylvie SECK       | GASSAMA  | Biophysique                            |
| M. Oumar              | GAYE     | Parasitologie                          |
| M. Lamine             | GUEYE    | Physiologie                            |
| M. Momar              | GUEYE    | Psychiatrie                            |
| *M. Serigne Maguèye   | GUEYE    | Urologie                               |
| M. Abdoul Almamy      | HANE     | Pneumophtisiologie                     |
| *M. Mamadou Mourtalla | KA       | Médecine Interne                       |
| M. Abdoul             | KANE     | Cardiologie                            |
| M. Victorino          | MENDES   | Anatomie Pathologique                  |
| M. Jean Charles       | MOREAU   | Gynécologie-Obstétrique                |
| M. Bassirou           | NDIAYE   | Dermatologie                           |
| M. Ibrahima Pierre    | NDIAYE   | Neurologie                             |
| *M. Madoune Robert    | NDIAYE   | Ophtalmologie                          |
| M. Mouhamadou         | NDIAYE   | Chirurgie Thoracique&Cardio-vasculaire |
| M. Mouhamadou Mansour | NDIAYE   | Neurologie                             |
| Mme Mbayang NIANG     | NDIAYE   | Physiologie                            |
| M. Papa Amadou        | NDIAYE   | Ophtalmologie                          |
| *M. Mamadou           | NDOYE    | Chirurgie Infantile                    |
| *M. Youssoupha        | SAKHO    | Neurochirurgie                         |
| Mme Bineta KA         | SALL     | Anesthésie-Réanimation                 |
| M. Mohamadou Guélaye  | SALL     | Pédiatrie                              |
| M. Niama DIOP         | SALL     | Biochimie Médicale                     |
| M. Abibou             | SAMB     | Bactériologie-virologie                |

|                      |      |       |                             |
|----------------------|------|-------|-----------------------------|
| M. Mamadou           |      | SARR  | Pédiatrie                   |
| §Mme Awa Marie       | COLL | SECK  | Maladies Infectieuses       |
| M. Cheickna          |      | SYLLA | Urologie                    |
| M. Seydina Issa Laye |      | SEYE  | Orthopédie-Traumatologie    |
| M. Abdourahmane      |      | SOW   | Maladies Infectieuses       |
| M. Housseyn Dembel   |      | SOW   | Pédiatrie                   |
| M. Mamadou Lamine    |      | SOW   | Médecine Légale             |
| M. Moussa Lamine     |      | SOW   | Anatomie-Chirurgie Générale |
| *M Pape Salif        |      | SOW   | Maladies Infectieuses       |
| M. Doudou            |      | THIAM | Hématologie                 |
| *M. Cheikh Tidiane   |      | TOURE | Chirurgie Générale          |
| M. Meïssa            |      | TOURE | Biochimie Médicale          |
| M. Papa              |      | TOURE | Cancérologie                |
| M. Alassane          |      | WADE  | Ophtalmologie.              |

## MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

|                         |      |         |                                  |
|-------------------------|------|---------|----------------------------------|
| M. Moussa               |      | BADIANE | Radiologie                       |
| M. Mohamed Diawo        |      | BAH     | Gynécologie-Obstétrique          |
| M. Boubacar             |      | CAMARA  | Pédiatrie                        |
| M. Cheikh Ahmed Tidiane |      | CISSE   | Gynécologie-Obstétrique          |
| M. Jean Marie           |      | DANGOU  | Anatomie et Cytologie Patholog.  |
| Mme Anta                | TAL  | DIA     | Médecine Préventive              |
| *M Ibrahima             |      | DIAGNE  | Pédiatrie                        |
| *M. Massar              |      | DIAGNE  | Neurologie                       |
| M. Djibril              |      | DIALLO  | Gynécologie-Obstétrique          |
| *+M. Issakha            |      | DIALLO  | Santé Publique                   |
| *M. Mame Thierno        |      | DIENG   | Dermatologie                     |
| M. Yémou                |      | DIENG   | Parasitologie                    |
| M. El Hadj Ibrahima     |      | DIOP    | Orthopédie-Traumatologie         |
| M. Ibrahima Bara        |      | DIOP    | Cardiologie                      |
| M. Mamadou              |      | DIOP    | Anatomie                         |
| M. Saïd Norou           |      | DIOP    | Médecine Interne                 |
| M. Alassane             |      | DIOUF   | Gynécologie-Obstétrique          |
| Mme. Elisabeth          |      | DIOUF   | Anesthésiologie-Réanimation      |
| M. Mamadou Lamine       |      | DIOUF   | Hépatologie / Gastro-Entérologie |
| M. Saliou               |      | DIOUF   | Pédiatrie                        |
| M. Ibrahima             |      | FALL    | Chirurgie Pédiatrique            |
| § Mme. Mame Awa         |      | FAYE    | Maladies Infectieuses            |
| M. Oumar                |      | FAYE    | Parasitologie                    |
| Mme Gisèle              | WOTO | GAYE    | Anatomie Pathologique            |
| M. Assane               |      | KANE    | Dermatologie                     |
| *M. Mouhamadou          |      | MBENGUE | Hépatologie / Gastro-Entérologie |
| *M. Claude              |      | MOREIRA | Pédiatrie                        |
| M. Abdoulaye            |      | NDIAYE  | Anatomie-Orthopédie-Traumato     |
| M. Issa                 |      | NDIAYE  | O.R.L                            |
| M. Ousmane              |      | NDIAYE  | Pédiatrie                        |
| M. Alain Khassim        |      | NDOYE   | Urologie                         |
| M. Abdou                |      | NIANG   | CM / Néphrologie                 |

|      |                  |         |                            |
|------|------------------|---------|----------------------------|
| M.   | El Hadji         | NIANG   | Radiologie                 |
| M.   | Abdoulaye        | SAMB    | Physiologie                |
| M.   | Moustapha        | SARR    | Cardiologie                |
| M.   | EL Hassane       | SIDIBE  | Endocrinologie-Métabolisme |
|      |                  |         | Nutrition-Diabétologie     |
| *M.  | Masserigne       | SOUMARE | Maladies Infectieuses      |
| M.   | Ahmad Iyane      | SOW     | Bactériologie-Virologie    |
| Mme. | Haby SIGNATE     | SY      | Pédiatrie                  |
| M.   | Mouhamadou Habib | SY      | Orthopédie-Traumatologie   |
| M.   | Omar             | SYLLA   | Psychiatrie                |
| M.   | Alé              | THIAM   | Neurologie                 |

## MAITRES-ASSISTANTS

|                 |                      |          |                                      |
|-----------------|----------------------|----------|--------------------------------------|
| Mme Aïssata     | LY                   | BA       | Radiologie                           |
| M.              | EL Hadj Amadou       | BA       | Ophtalmologie                        |
| Mme Mariama     | GUEYE                | BA       | Gynécologie-Obstétrique              |
| M.              | Momar Codé           | BA       | Neurochirurgie                       |
| Mme Ndèye Méry  | DIA                  | BADIANE  | Maladies Infectieuses                |
| M.              | Mamadou Diarrah      | BEYE     | Anesthésie-Réanimation               |
| M.              | El Hadj Souleymane   | CAMARA   | Orthopédie-Traumatologie             |
| Mme.            | Mariama Safiétou KA  | CISSE    | Médecine Interne                     |
| M.              | André Vauvert        | DANSOKHO | Orthopédie-Traumatologie             |
| M.              | Ahmadou              | DEM      | Cancérologie                         |
| M.              | Bay Karim            | DIALLO   | O.R.L                                |
| M.              | Saïdou               | DIALLO   | Rhumatologie                         |
| M.              | Maboury              | DIAO     | Cardiologie                          |
| M.              | Alassane             | DIATTA   | Biochimie Médicale                   |
| M.              | Madieng              | DIENG    | Chirurgie Générale                   |
| M.              | Saliou               | DIOP     | Hématologie                          |
| Mme.            | Sokhna BA            | DIOP     | Radiologie                           |
| Mme Fatou       | SENE                 | DIOUF    | Neurologie                           |
| Mme Awa Oumar   | TOURE                | FALL     | Hématologie                          |
| Mme Mame Coumba | GAYE                 | FALL     | Médecine Légale                      |
| M.              | Pape Ahmed           | FALL     | Urologie                             |
| M.              | Oumar                | FAYE     | Histologie-Embryologie               |
| M.              | EL Hadj Fary         | KA       | Clinique Médicale/Néphrologie        |
| M.              | Oumar                | KANE     | Anesthésie-Réanimation               |
| *M.             | Abdoul Aziz          | KASSE    | Cancérologie                         |
| M.              | Abdoulaye            | LEYE     | Clinique Médicale / Médecine Interne |
| + M.            | Ismaila              | MBAYE    | Médecine du Travail                  |
| Mme             | Ndèye Maïmouna NDOUR | MBAYE    | Médecine Interne                     |
| M.              | Mamadou              | MBODJ    | Biophysique                          |
| + M.            | Philippe Marc        | MOREIRA  | Gynécologie                          |
| *M.             | Papa                 | NDIAYE   | Médecine Préventive                  |
| *M.             | Cheikh Tidiane       | NDOUR    | Maladies Infectieuses                |
| M.              | Jean Marc Ndiaga     | NDOYE    | Anatomie                             |
| Mme             | Marie DIOP           | NDOYE    | Anesthésie-Réanimation               |
| M.              | Ndaraw               | NDOYE    | Neurochirurgie                       |

|                      |         |                       |
|----------------------|---------|-----------------------|
| M. Oumar             | NDOYE   | Biophysique           |
| M. Gabriel           | NGOM    | Chirurgie Générale    |
| Mme Suzanne Oumou    | NIANG   | Dermatologie          |
| M. Abdoulaye         | POUYE   | CM / Médecine Interne |
| Mme Paule Aïda NDOYE | ROTH    | Ophtalmologie         |
| Mme Anne Aurore      | SANKALE | Chirurgie Générale    |
| Mme Anna             | SARR    | Médecine Interne      |
| M. Doudou            | SARR    | Psychiatrie           |
| M. Ndéné Gaston      | SARR    | Biochimie Médicale    |
| M. Amadou Makhtar    | SECK    | Psychiatrie           |
| M. Gora              | SECK    | Physiologie           |
| M. Moussa            | SEYDI   | Maladies Infectieuses |
| Mme Hassanatou TOURE | SOW     | Biophysique           |
| Mme Aïda             | SYLLA   | Psychiatrie           |
| M. Abdourahmane      | TALL    | O.R.L                 |
| M. Mamadou Habib     | THIAM   | Psychiatrie           |
| M. Silly             | TOURE   | Stomatologie          |
| Mme Aïssatou Magatte | WANE    | Ophtalmologie         |
| M. Issa              | WONE    | Médecine Préventive   |

## ASSISTANTS

|                          |         |                         |
|--------------------------|---------|-------------------------|
| M. Abdoulaye             | BA      | Physiologie             |
| Mme Nafissatou Ndiaye    | BA      | Anatomie Pathologique   |
| Mme Maty Diagne          | CAMARA  | Institut de Santé &     |
| Développement            |         |                         |
| M. Boubacar Samba        | DANKOKO | Médecine Préventive     |
| M. Abdoulaye Séga        | DIALLO  | Histologie-Embryologie  |
| Mme Fatou Diallo         | AGNE    | Biochimie Médicale      |
| M. Dialo                 | DIOP    | Bactériologie-Virologie |
| M. Babacar               | FAYE    | Parasitologie           |
| M. Assane                | NDIAYE  | Anatomie                |
| M. Jean Louis Abdourahim | NDIAYE  | Parasitologie           |
| M. Mor                   | NDIAYE  | Médecine du Travail     |
| M. Mamadou Moustapha     | SARR    | Physiologie             |
| *M. Ibrahima             | SECK    | Médecine Préventive     |
| M. Kamadore              | TOURE   | Médecine Préventive     |

## CHEFS DE CLINIQUE-ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

|                         |        |                         |
|-------------------------|--------|-------------------------|
| M. Idrissa              | BA     | Pédopsychiatrie         |
| M. Mamadou Lamine       | CISSE  | Gynécologie-Obstétrique |
| Mme Mame Salimata DIENE | COLY   | Neurochirurgie          |
| M. Mamadou              | COUME  | Médecine Interne        |
| M. Abdoulaye            | DANFA  | Psychiatrie             |
| M. Daouda               | DIA    | Médecine Interne I      |
| Mme Ndèye Ramatoulaye   | DIAGNE | Pédiatrie               |
| M. Oumar                | DIARRA | Chirurgie Générale      |

|                           |        |                          |
|---------------------------|--------|--------------------------|
| M. Ansoumana              | DIATTA | Pneumophtisiologie       |
| * M. Babacar              | DIAO   | Urologie                 |
| * M. Mamadou Moustapha    | DIENG  | Cancérologie             |
| M. Papa Adama             | DIENG  | Chirurgie Thoracique &   |
| Cardio. Vasc.             |        |                          |
| M. Charles Bertin         | DIEME  | Orthopédie-traumatologie |
| Mme Marie Edouard Faye    | DIEME  | Gynécologie Obstétrique  |
| M. Pape Saloum            | DIOP   | Chirurgie Générale       |
| M. Rudolph                | DIOP   | Stomatologie             |
| M. Sylvie Audrey G.       | DIOP   | Maladies infectieuses    |
| M. Amadou Lamine          | FALL   | Pédiatrie                |
| M. Lamine                 | FALL   | Pédopschysatrie          |
| M. Pape Macoumba          | GAYE   | Cancéro-radiothérapie    |
| *M. Serigne Modou KANE    | GUEYE  | Gynécologie-Obstétrique  |
| M. Ousmane                | KA     | Chirurgie Générale       |
| M. Adama                  | KANE   | Cardiologie              |
| Mme Yacine Dia            | KANE   | Pneumophtisiologie       |
|                           |        |                          |
| M. Ibrahima               | KONATE | Chirurgie Générale       |
| Mme Fatimata              | LY     | Dermatologie             |
| M. Noël Magloire          | MANGA  | Maladies Infectieuses    |
| Mme Aminata DIACK         | MBAYE  | Pédiatrie                |
| M. Magatte                | MBAYE  | Gynécologie Obstétrique  |
| M. Amadou Koura           | NDAO   | Neurologie               |
| M. Malick                 | NDIAYE | O.R.L.                   |
| Mme Marième               | NDIAYE | Psychiatrie              |
| M. Moustapha              | NDIAYE | Neurologie               |
| *M. Souhaïbou             | NDONGO | Médecine Interne         |
| M. Lamine                 | NIANG  | Urologie                 |
| Mme Marguerite Edith D.   | QUENUM | Ophtalmologie            |
| M. André Daniel           | SANE   | Orthopédie-Traumatologie |
| M. Jean Claude François   | SANE   | Orthopédie-Traumatologie |
| Mme Fatou Samba D. NDIAYE | SENE   | Médecine Interne         |
| M. Alioune Badara         | THIAM  | Neurochirurgie           |
| Mme Nafissatou Oumar      | TOURE  | Pneumologie              |

## ATTACHES-ASSISTANTS

|                       |        |                           |
|-----------------------|--------|---------------------------|
| Mme Marie Joseph      | DIEME  | Anatomie Pathologique     |
| Mme Roughyatou        | KA     | Bactériologie - Virologie |
| Mme Fatou Bintou SAR  | SARR   | Physiologie               |
| M. Mohamed Naniboliot | SOUMAH | Médecine légale           |

---

+ disponibilité

\* Associé

§ Détachement

## II. PHARMACIE

### PROFESSEURS TITULAIRES

|                     |         |                                  |
|---------------------|---------|----------------------------------|
| M. Emmanuel         | BASSENE | Pharmacognosie et Botanique      |
| M. Cheikh Saad Bouh | BOYE    | Bactériologie-Virologie          |
| *M. Aynina          | CISSE   | Biochimie Pharmaceutique         |
| Mme Aïssatou Gaye   | DIALLO  | Bactériologie-Virologie          |
| + M. Alioune        | DIEYE   | Immunologie                      |
| M. Pape Amadou      | DIOP    | Biochimie Pharmaceutique         |
| M. Amadou           | DIOUF   | Toxicologie                      |
| * M. Babacar        | FAYE    | Pharmacologie et Pharmacodynamie |
| M. Issa             | LO      | Pharmacie Galénique              |
| * M. Souleymane     | MBOUP   | Bactériologie-Virologie          |
| * M. Omar           | NDIR    | Parasitologie                    |

### MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

|                    |            |                                  |
|--------------------|------------|----------------------------------|
| M. Mamadou         | BADIANE    | Chimie Thérapeutique             |
| M. Mounirou        | CISS       | Toxicologie                      |
| M. Balla Moussa    | DAFFE      | Pharmacognosie                   |
| Mme Aminata SALL   | DIALLO     | Physiologie Pharmaceutique       |
| M. Mounibé         | DIARRA     | Physique Pharmaceutique          |
| * M. Amadou Moctar | DIEYE      | Pharmacologie et Pharmacodynamie |
| M. Yérém Mbagnick  | DIOP       | Chimie Analytique                |
| M. Bara            | NDIAYE     | Chimie Analytique                |
| Mme. Philomène     | LOPEZ SALL | Biochimie Pharmaceutique         |
| M. Oumar           | THIOUNE    | Pharmacie Galénique              |

### MAITRES-ASSISTANTS

|                       |             |                                    |
|-----------------------|-------------|------------------------------------|
| Melle Issa Bella      | BAH         | Parasitologie                      |
| M. Tandakha Ndiaye    | DIEYE       | Immunologie                        |
| M. Mamadou            | FALL        | Toxicologie                        |
| M. Modou              | LO          | Botanique                          |
| M. Augustin           | NDIAYE      | Physique Pharmaceutique            |
| Mme. Maguette D.SYLLA | NIANG       | Biochimie Pharmaceutique           |
| Mme Rita B.           | NONGONIERMA | Pharmacognosie                     |
| M. Matar              | SECK        | Pharmacie Chimique et Chimie Orga. |
| M. Guata yoro         | SY          | Pharmacologie et Pharmacodynamie   |

### ASSISTANTS

|                    |        |                       |
|--------------------|--------|-----------------------|
| Mme Rokhaya Ndiaye | DIALLO | Biochimie Moléculaire |
| M. William         | DIATTA | Botanique             |

|                     |              |                                   |
|---------------------|--------------|-----------------------------------|
| MelleThérèse        | DIENG        | Parasitologie                     |
| M. Ahmédou Bamba K. | FALL         | Pharmacie Galénique               |
| M. Alioune Dior     | FALL         | Pharmacognosie                    |
| M. Djibril          | FALL         | Pharmacie Chimique & Chimie Orga. |
| M. Modou Oumy       | KANE         | Physiologie Pharmaceutique        |
| M. Pape Madieye     | GUEYE        | Biochimie Pharmaceutique          |
| M. Gora             | MBAYE        | Physique Pharmaceutique           |
| Mme Aïssatou        | GUEYE NDIAYE | Bactériologie-Virologie           |
| M. Daouda           | NDIAYE       | Parasitologie                     |
| *M. Mamadou         | NDIAYE       | Pharmacologie et Pharmacodynamie  |
| M. Mamadou          | SARR         | Physiologie Pharmaceutique        |
| M. Awa NDIAYE       | SY           | Pharmacologie                     |
| M. Alassane         | WELE         | Chimie Physique                   |

## ATTACHES

|                 |            |                                        |
|-----------------|------------|----------------------------------------|
| M. Djibi        | FAYE       | Pharmacie Galénique                    |
| Mme Oumou       | BARRY KANE | Toxicologie                            |
| M. Idrissa      | NDOYE      | Pharmacie Chimique et Chimie Organique |
| M. Madiagne     | SAKHO      | Chimie Analytique                      |
| M. Serigne Omar | SARR       | Chimie Analytique & Bromatologie       |

---

\* Associé

+ Disponibilité

### III. CHIRURGIE DENTAIRE

#### PROFESSEUR TITULAIRE

|               |        |                                   |
|---------------|--------|-----------------------------------|
| § Mme Ndioro  | NDIAYE | Odontologie Préventive et Sociale |
| M. Papa Demba | DIALLO | Parodontologie                    |

#### MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

|                 |         |                   |
|-----------------|---------|-------------------|
| *M. Boubacar    | DIALLO  | Chirurgie Buccale |
| § Mme Charlotte | NDIAYE  | Chirurgie Buccale |
| M. Malick       | SEMBENE | Parodontologie    |

#### MAITRES ASSISTANTS

|                     |       |         |                              |
|---------------------|-------|---------|------------------------------|
| Mme Aïssatou        | TAMBA | BA      | Pédodontie-Prévention        |
| Mme Khady           | DIOP  | BA      | Orthopédie Dento-Faciale     |
| M. Henri Michel     |       | BENOIST | Parodontologie               |
| M. Daouda           |       | CISSE   | Odontologie Prév. et Sociale |
| *M. Falou           |       | DIAGNE  | Orthopédie Dento-Faciale     |
| Mme Adam Marie SECK |       | DIALLO  | Parodontologie               |
| Mme Fatou           |       | DIOP    | Pédodontie-Prévention        |
| M. Malick           |       | FAYE    | Pédodontie                   |
| Melle Fatou         |       | GAYE    | Odontologie Cons. Endodontie |
| M. Abdoul Wahab     |       | KANE    | Odontologie Cons. Endodontie |
| * M. Pape Ibrahima  |       | NGOM    | Orthopédie Dento Faciale     |
| *M. Mohamed Talla   |       | SECK    | Prothèse Dentaire            |
| Mme Soukèye         | DIA   | TINE    | Chirurgie Buccale            |
| M. Babacar          |       | TOURE   | Odontologie Cons. Endodontie |
| M. Abdoul Aziz      |       | YAM     | Pédodontie-Prévention        |

#### ASSISTANTS

|                         |         |                              |
|-------------------------|---------|------------------------------|
| M. Abdou                | BA      | Chirurgie Buccale            |
| M. Khaly                | BANE    | O.C.E.                       |
| *M. Khalifa             | DIENG   | Odontologie Légale           |
| *M. Lambane             | DIENG   | Prothèse Dentaire            |
| M. Abdoulaye            | DIOUF   | Parodontologie               |
| M. Babacar              | FAYE    | Odontologie Cons. Endodontie |
| M. Daouda               | FAYE    | Odontologie Prév. et Sociale |
| M. Cheikh Mouhamadou M. | LO      | Odontologie Prév. Sociale    |
| *M. Malick              | MBAYE   | Odontologie Cons. Endodontie |
| M. El Hadj Babacar      | MBODJ   | Prothèse Dentaire            |
| M. Edmond               | NABHANE | Prothèse Dentaire            |

|                          |        |                              |
|--------------------------|--------|------------------------------|
| M. Cheikh                | NDIAYE | Prothèse Dentaire            |
| M. Paul Débé             | NIANG  | Chirurgie Buccale            |
| Mme Farimata youga DIENG | SARR   | Matières Fondamentales       |
| M. Mouhamed              | SARR   | Odontologie Cons. Endodontie |
| M. Saïd Nourou           | TOURE  | Prothèse Dentaire            |

## ATTACHES

|                              |        |                         |
|------------------------------|--------|-------------------------|
| Mme Bineta Cathérine GASSAMA | BARRY  | Chirurgie Buccale       |
| Mme Mame Coumba              | GUEYE  | Odontologie Pédiatrique |
| M. Alpha                     | KOUNTA | Chirurgie Buccale       |
| M. Oumar Harouna             | SALL   | Matières Fondamentales  |
| Melle Fatou                  | LEYE   | O.C.E.                  |

---

\* Associé

§ Détachement

DEDICACES

*A dieu l'éternel, le Clément et le Miséricordieux*

*Louange à dieu, seigneur des mondes, le Clément, le Miséricordieux,  
Maître du jour de la rétribution.*

*C'est toi que nous adorons et de toi nous implorons notre secours.*

*Guides-nous dans le droit chemin, le chemin de ceux que tu as comblés de  
bienfaits.*

*Amen !*

*A son prophète MOHAMED (PSL)*

*A sa famille et à ses compagnons*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect  
et la reconnaissance ...*

*Aussi c'est tout simplement que ...*

*JE DEDIE CETTE THESE...*

*A tous ceux qui m'ont aidé à sortir de l'ignorance*

*A tous ceux qui sont préoccupés de la santé des Hommes*

*Au Sénégal, pays de la Téranga et de la chaleur humaine et que je  
n'oublierai jamais*

*Dieur DIEUF*

*Au Maroc, Mon pays natal et terre des hommes*

## ***A ma merveilleuse mère***

*Aucun mot ne peut égaliser toute l'affection que j'ai pour toi.*

*Ton amour, ton attention et tes prières ont été mon soutien durant ces longues années d'études.*

*Tu es mon ange gardien qui n'as jamais cessé de veiller sur mes intérêts et mon bien être.*

*Ce travail est le fruit de ton labour durant les années précédentes, et c'est à travers lui que je te rends un hommage sincère.*

## ***A mon très cher père***

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer mes meilleures reconnaissances.*

*Aujourd'hui, ce moment tant souhaité et longtemps appelé dans tes prières est arrivé.*

*Trouve à travers ce travail, tout l'amour qu'un enfant peut éprouver pour son père.*

## ***A mes très chers parents***

*En ce jour solennel, aucune dédicace, très chers parents, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous et la gratitude d'une fille qui s'est toujours vanté de vous avoir comme père et mère.*

*Ni les mots, ni les paroles ne sauront exprimer la profondeur de mon amour, de mon estime et l'infinie reconnaissance pour tous les sacrifices consentis avec dévouement pour mon éducation et mes longues années d'études.*

*Vous m'avez toujours soutenu par votre bonté et vos sacrifices dans les moments les plus difficiles.*

*Vos sacrifices constants pour mon éducation, vos prières et vos conseils m'ont permis d'atteindre le but désiré.*

*Que dieu, le tout puissant, vous comble de santé, de bonheur, de prospérité et vous accorde une longue vie.*

## *A mes sœurs et à mon frère*

*Je remercie le ciel pour la chance de vous avoir comme sœurs et comme frère.*

*Je prie Dieu pour qu'il nous garde aussi unis que les cinq doigts de la main.*

## *A ma chère grande sœur KARIMA*

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

*Ton soutien, ton amour, ton grand intérêt pour moi et ta générosité sont restés inébranlables, témoins de la pureté de tes sentiments envers moi.*

*Que ce travail soit l'expression de mon attachement, mon profond amour et mes sentiments fraternels les plus sincères et chers que j'ai pour toi.*

*Je prie ALLAH pour qu'il te protège et te procure ce qui est de mieux dans ce monde.*

## *A mon frère ABDELLATIF*

*Tu m'as toujours témoigné une grande affection.*

*Aucune dédicace n'est susceptible de t'exprimer l'estime, le dévouement, le respect et l'amour que je porte pour toi.*

*Puisse ce travail témoigner ma vive reconnaissance et mon grand attachement.*

## ***A ma sœur BAHJA***

*Que j'aime beaucoup, j'espère qu'elle trouvera ici l'expression de mes profonds sentiments fraternels et ma profonde affection.*

*Tu es une sœur exemplaire, affectueuse, toujours présente dans les moments difficiles.*

*Puisse ALLAH t'accorder bonheur, prospérité et réussite aussi bien dans ta vie professionnelle que dans ta vie privée.*

## ***A ma chère sœur KHADIJA***

*Ta tendresse, ta générosité et ton affection m'ont toujours été infiniment précieuses.*

*Que ce travail soit l'expression de mon attachement, mon profond amour, mon affection et mes sentiments fraternels les plus sincères.*

*Puisse ALLAH te procurer santé et longue vie pleine de succès.*

## ***A ma chère sœur TOURIA***

*Nombreux sont les rôles que tu as joués dans ma vie, tu a été mon idéal, mon amie, ma confidente...*

*Ton soutien moral a toujours été pour moi un grand réconfort.*

*Je t'aime énormément et je te souhaite tout le bonheur du monde*

.

## ***A mon cousin et frère HAFID***

*Je voudrais t'exprimer à travers ce travail mes sentiments d'amour et de fraternité que je porte envers le frère, le cousin et le meilleur ami que tu es et que tu resteras toujours pour moi.*

## ***A ma belle sœur HAYAT***

## ***A mon beau frère Abdellah***

## ***A mon beau frère CHARIF***

*Vous m'avez toujours témoigné une grande affection.*

*Aucune dédicace n'est susceptible de vous exprimer l'estime, le dévouement, le respect et l'amour que je porte pour vous.*

*Puisse ce travail témoigner ma vive reconnaissance et mon grand  
attachement*

## ***A mes petits adorables neveux ISMAIL & KHALA***

## ***& YOUSSEF & HIBA***

*Je vous dédie ce travail en témoignage de tout l'amour que je vous porte.*

*Je vous souhaite tous mes vœux de réussite et de bonheur.*

*Que ce travail ne soit pas pour vous un exemple à suivre mais à dépasser.*

*Je vous adore tous*

## ***A mes oncles et tantes & A mes cousins et cousines***

*Je vous remercie pour vos prières qui m'ont accompagnées jusqu'à ce jour.*

*Je vous dédie ce travail, en témoignage de mon profond amour.*

## ***A la famille BETTOUCHE***

*Trouvez ici l'expression de ma gratitude et du respect que je vous porte*

## ***A mes amies et Soeurs:***

***Ouafae C., Amal K., Dalila B., Halima H., Ilham O***

*Aux moments les plus difficiles de ma vie, vous étiez toujours là, Tendres, compréhensives.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer ma reconnaissance pour le dévouement et la compréhension que vous m'avez prodigué.*

*A l'amitié que nous avons fondée au fil des jours, aux souvenirs que nous avons en commun bon et mauvais, je vous dédie ce modeste travail en reconnaissance de vos aides, de l'amour et du soutien que vous m'avez accordé.*

*Que ce travail soit pour nous le symbole de mon amour inestimable, mon admiration et mon fidèle attachement pour tous les beaux moments qu'on a partagé.*

## *A ISSAM BAHLAOUI*

*Tes conseils, ta générosité et ton exemple m'ont permis de mieux surmonter les épreuves*

*Tu m'as prouvé que je pouvais compter sur toi à tout moment. Merci*

*Puisse ce travail témoigner ma vive reconnaissance et mon grand attachement*

## *A ma deuxième mère au Sénégal Leila Hilal*

*Je te dédie ce travail en témoignage de tout l'amour que je te porte.*

*Ton soutien, tes prières et ton amour m'ont permis de surmonter les moments difficiles.*

## *A la famille FAKIH au Sénégal*

*Vous avez été pour moi une deuxième famille. Je n'oublierai jamais l'accueil chaleureux et l'amitié que vous m'avez toujours réservés.*

*Aucun mot et aucune parole ne seront suffisamment exprimés mon immense gratitude envers votre générosité.*

*Soyez assurés de ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.*

*Puisse ce travail vous honorer et vous témoigner ma profonde admiration et affection.*

*À Ma grande sœur Fatima Joudi, son fils Zakaria et sa sœur Nadia au Sénégal*

*Vous m'avez chaleureusement accueilli au sein de votre famille et m'avez traité comme votre propre sœur.*

*Aujourd'hui, je ne trouve pas les mots exacts pour vous affirmer mon infinie gratitude, mon admiration et mon profond respect.*

*Que ce travail soit l'expression de la profonde affection que je vous porte.*

*À mes Amies de Dakar : Siham A ; Amal B ; Fatima B ; Ghita B ; Bouchra M ; Btissam E ; Jihane...*

*À mes Amis de Dakar : Mehdi B ; Youssef A ; Simo L ; ElGhali L ; Tachfine H. ; Youssef B ; Youness C ; Youness C. ; Oussama B ; Amine F ; Merouane B ; Issam A*

*À mes Amis du Maroc : Fatimzahra A ; Asmae B ; Amal J ; Hanane G...*

*En témoignage de mes sentiments les plus respectueux,*

*Merci pour votre amitié.*

*À tous mes camarades de la promotion Pharmacie 2007 du Pr  
« Aissatou Gaye Diallo »*

*À tous les étudiants de la faculté de médecine, de pharmacie et  
d'odonto-stomatologie de Dakar*

*Courage et Persévérance*

*À tous ceux qui, de près ou de loin ont contribué à l'élaboration  
de ce travail*

*À tous ceux que j'ai omis de citer*

A

NOS MAITRES

ET JUGES

*A NOTRE MAÎTRE, JUGE ET PRÉSIDENT  
DE JURY*

*Monsieur le professeur ISSA LO*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant spontanément de présider ce jury de thèse, malgré vos multiples occupations.*

*Vos grandes qualités humaines, scientifiques et pédagogiques sont connues et reconnues de tous.*

*Votre courtoisie, votre modestie et votre sens de responsabilité font de vous un maître respecté et estimé par toute une génération d'étudiants.*

*Veillez trouver ici cher maître, l'expression de nos remerciements les plus sincères et de notre profonde reconnaissance.*

*A NOTRE MAÎTRE, JUGE ET  
DIRECTEUR DE THÈSE MONSIEUR LE  
PROFESSEUR CHEIKH SAAD-BOOH BOYE*

*Vous avez spontanément accepté de diriger ce travail et vous avez fait preuve de beaucoup de disponibilité.*

*Votre compétence et votre gentillesse ont contribué à la réalisation de ce travail.*

*Votre goût du travail et vos qualités humaines ainsi que professionnelles n'ont cessé de susciter notre grande admiration et resteront pour nous un modèle.*

*Votre dévouement à votre profession, votre rigueur scientifique et votre modestie forcent notre admiration*

*Veillez accepter, cher maître, nos vifs remerciements et notre profonde gratitude pour l'aide précieuse que vous nous avez accordée pour réaliser ce travail.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE, MONSIEUR  
LE PROFESSEUR MAMADOU BADIANE,  
Maître de conférences agrégé*

*Nous vous sommes infiniment reconnaissant pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Votre simplicité, votre esprit de dialogue et votre amour pour votre profession nous ont toujours séduit.*

*La volonté de transmettre votre savoir avec clarté, amabilité et chaleur, force notre admiration.*

*L'occasion ne pouvait être mieux choisie pour vous dire, même si d'autres l'ont déjà fait, combien vous êtes admiré par les étudiants.*

*Nous vous prions, monsieur le professeur d'accepter nos vifs remerciements et notre profonde reconnaissance.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE, Monsieur le  
professeur BARA N'DIAYE*

*Maître de conférence agrégé*

*La spontanéité et la chaleur avec lesquelles vous avez accepté de  
siéger dans notre jury, confirment vos immenses qualités.*

*Votre modestie, votre humanisme, votre disponibilité et votre  
rigueur scientifique suscitent l'admiration de tous.*

*Vos hautes qualités humaines et la qualité de votre enseignement  
nous ont profondément marqués.*

*Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements et  
notre profonde gratitude.*

*« Par délibération, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation. »*

# SOMMAIRE

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| INTRODUCTION.....                                                             | 001 |
| PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LA TUBERCULOSE.....                         | 003 |
| I. HISTORIQUE.....                                                            | 004 |
| II. EPIDEMIOLOGIE.....                                                        | 005 |
| II.1. Ampleur du problème dans le monde.....                                  | 005 |
| II.2. Situation des pays industrialisés.....                                  | 005 |
| II.3. Situation dans les pays en voie de développement.....                   | 006 |
| II.4. Situation au Sénégal.....                                               | 009 |
| III. BACTERIOLOGIE.....                                                       | 011 |
| III.1. Agent pathogène.....                                                   | 011 |
| III.1.1. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....                              | 011 |
| III.1.2 <i>Mycobacterium bovis</i> .....                                      | 012 |
| III.1.3. <i>Mycobacterium africanum</i> .....                                 | 012 |
| III.2. Hôte et transmission.....                                              | 015 |
| III.3. Facteurs favorisants.....                                              | 015 |
| IV. PHYSIOPATHOLOGIE.....                                                     | 016 |
| IV.1. Tuberculose-infection.....                                              | 016 |
| IV.2. Tuberculose maladie.....                                                | 017 |
| V. DIAGNOSTIC.....                                                            | 020 |
| V.1. Clinique.....                                                            | 020 |
| V.1.1. Modalités de révélation.....                                           | 020 |
| V.1.2. Examen clinique.....                                                   | 021 |
| V.2. Paracliniques.....                                                       | 021 |
| V.2.1. L'examen radiologique.....                                             | 021 |
| V.2.2. L'intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine<br>(Test de Mantoux)..... | 022 |
| V.2.3. Diagnostic bactériologique.....                                        | 022 |
| V.2.3.1. Diagnostic direct.....                                               | 022 |

|                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| V.2.3.2. Diagnostic indirect.....                                    | 027 |
| VI. PROPHYLAXIE.....                                                 | 028 |
| VI.1. Prophylaxie primaire.....                                      | 028 |
| VI.1.1. Amélioration du niveau de vie et l'éducation sanitaire.....  | 028 |
| VI.1.2. Dépistage et traitement des sujets contagieux.....           | 028 |
| VI.1.3. Vaccination par le BCG.....                                  | 028 |
| VI.2. Prophylaxie secondaire : Chimio prophylaxie.....               | 029 |
| DEUXIEME PARTIE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE.....                    | 030 |
| I. PRINCIPES.....                                                    | 031 |
| II. OBJECTIFS DU TRAITEMENT.....                                     | 032 |
| III. MEDICAMENTS ANTITUBERCULEUX.....                                | 032 |
| III.1. Les médicaments antituberculeux essentiels.....               | 032 |
| III.1.1. Structure chimique.....                                     | 032 |
| III.1.2. Caractères physico-chimique.....                            | 035 |
| III.1.3. Propriétés pharmacologique.....                             | 035 |
| III.1.4. Présentation-Posologie.....                                 | 040 |
| III.1.4.1. Les présentations isolées.....                            | 040 |
| III.1.4.2. Les associations fixes d'antituberculeux.....             | 041 |
| III.1.5. Effets secondaires.....                                     | 042 |
| III.1.5.1. Effets secondaires majeurs.....                           | 042 |
| III.1.5.2.Effets secondaires mineurs.....                            | 043 |
| III.1.5.3. Les réactions d'hypersensibilité aux antibacillaires..... | 044 |
| III.1.6. Contre indications.....                                     | 044 |
| III.1.7. Interactions médicamenteuse.....                            | 045 |
| III.2. Les médicaments antituberculeux de seconde intention ou.....  |     |
| antituberculeux mineurs.....                                         | 046 |
| III.2.1.Autres aminosides.....                                       | 046 |
| III.2.1.1.Kanamycine et Amikacine.....                               | 046 |

|                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| III.2.1.2. Capréomycine.....                                               | 047 |
| III.2.2. Thionamides (Ethionamides).....                                   | 047 |
| III.2.3. Ansamycines autre que la Rifampicine.....                         | 048 |
| III.2.3.1. La Rifabutine.....                                              | 048 |
| III.2.3.2. La Rifapentine.....                                             | 049 |
| III.2.4. Acide para-aminosalicylique ou P.A.S.....                         | 049 |
| III.2.5. Cyclosérine (Térizidone).....                                     | 049 |
| III.2.6. Fluoroquinolones.....                                             | 050 |
| III.2.6.1. Les propriétés pharmacologiques.....                            | 051 |
| III.2.6.2. Les effets indésirables.....                                    | 051 |
| III.2.7. Thioacétazone (Thiosemicarbazone ou Tb1).....                     | 051 |
| IV. SCHEMAS THERAPEUTIQUES.....                                            | 052 |
| IV.1. Protocoles thérapeutiques recommandés par le PNT.....                | 053 |
| IV.1.1. Protocole de traitement des nouveaux cas.....                      | 053 |
| IV.1.2. Protocole de retraitement : (2SRHZE/6RHZE).....                    | 054 |
| V. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT.....                                         | 055 |
| VI. TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES.....                                       | 057 |
| V.1. Place de la corticothérapie dans le traitement de la tuberculose..... | 057 |
| V.2. Traitements locaux médicaux ou chirurgicaux.....                      | 057 |
| TROISIEME PARTIE : DEVELOPPEMENT DE LA RESISTANCE AUX                      | 059 |
| ANTITUBERCULEUX.....                                                       |     |
| I. DEFINITION.....                                                         | 060 |
| I.1. La résistance bactérienne.....                                        | 060 |
| I.2. La résistance acquise (secondaire).....                               | 060 |
| I.3. La résistance primaire.....                                           | 060 |
| I.4. Résistance initiale.....                                              | 061 |
| I.5. La multirésistance.....                                               | 061 |
| II. EPIDEMIOLOGIE.....                                                     | 062 |

|                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| II.1. Situation dans le monde.....                                                          | 062 |
| II.2. Situation en Europe.....                                                              | 063 |
| II.3. Situation au Canada.....                                                              | 063 |
| II.4. Situation en Afrique.....                                                             | 064 |
| III. CAUSES DE LA PHARMACORESISTANCE.....                                                   | 065 |
| III.1. Mauvaise observance du traitement et Suivi insuffisant des<br>malades.....           | 065 |
| III.2. Erreurs médicales et inscription incorrectes de<br>schémas thérapeutiques.....       | 065 |
| III.3. Erreurs de la gestion et de l'approvisionnement.....                                 | 066 |
| III.4. Infection par le VIH.....                                                            | 066 |
| IV. MECANISMES DE LA RESISTANCE DES MYCOBACTERIES.....                                      | 068 |
| IV.1. Acquisition de la résistance.....                                                     | 068 |
| IV.2. Mécanismes de résistance aux antituberculeux.....                                     | 069 |
| IV.2.1. Rifampicine.....                                                                    | 069 |
| IV.2.2. Isoniazide.....                                                                     | 070 |
| IV. 2.3. Streptomycine.....                                                                 | 071 |
| IV. 2.4. Pyrazinamide.....                                                                  | 072 |
| IV. 2.5. Ethambutol.....                                                                    | 072 |
| IV. 2.6. Ethionamide.....                                                                   | 073 |
| IV. 2.7. Fluoroquinolones.....                                                              | 073 |
| V. METHODES D'ETUDE DE LA SENSIBILITE AUX<br>ANTITUBERCULEUX .....                          | 075 |
| V.1. Méthodes phénotypiques.....                                                            | 075 |
| V.1.1. Antibiogramme en milieu solide de Löwensten-jensen.....                              | 075 |
| V.1.2. Antibiogramme en milieu liquide.....                                                 | 075 |
| V.1.3. Détermination de la concentration minimale inhibitrice<br>CMI = Méthode E-test ..... | 076 |

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| V.2. Méthodes de biologie moléculaire ou génotypiques.....                          | 077 |
| V.2.1.PCR-SSCP : Single Strand Conformational Polymorphism.....                     | 077 |
| V.2.2. PCR-RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism.....                      | 077 |
| V.2.3. PCR-DDF : Dideoxy Finger Printing.....                                       | 078 |
| V.2.4. PCR-Cleavase ou CFLP: Cleavase Fragment Length<br>Polymorphism.....          | 078 |
| V.2.5. Séquençage génotypique.....                                                  | 078 |
| VI. TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE MULTIRESISTANTE.....                               | 079 |
| VI.1. Stratégies de traitement.....                                                 | 079 |
| VI.1.1. Principes et conditions préalables.....                                     | 079 |
| VI.1.2. Shéma thérapeutique personnalisé.....                                       | 080 |
| VI.1.3. Schéma thérapeutique normalisé.....                                         | 080 |
| VI.2. Stratégie DOTS-Plus.....                                                      | 081 |
| VI.3. Mise en place d'un régime thérapeutique.....                                  | 081 |
| VI.4. Résistance croisée.....                                                       | 082 |
| VI.5. Schémas thérapeutiques.....                                                   | 083 |
| VI.5.1. Situation A : Résultat de l'antibiogramme non disponible.....               | 083 |
| VI.5.2. Situation B : Résultat de l'antibiogramme disponible.....                   | 084 |
| VI.5.2.1. Résistance à l'isoniazide mais la rifampicine est toujours<br>active..... | 084 |
| VI.5.2.2. Résistance au moins à l'isoniazide et à la rifampicine.....               | 086 |
| QUATRIEME PARTIE :PERSPECTIVES D'AVENIR.....                                        | 088 |
| I. NOUVELLE METHODE DE DIAGNOSTIC.....                                              | 090 |
| II. NOUVEAUX TRAITEMENTS.....                                                       | 093 |
| II.1. Développement de nouvelles alternatives à l'antibiothérapie<br>actuelle.....  | 093 |
| II.1.1. De nouvelles molécules.....                                                 | 093 |
| II.1.1.1. Nitroimidazopyrane et l'oxazolidinone.....                                | 093 |

|                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| II.1.1.2. Dérivé imidazolé.....                                                                                  | 093 |
| II.1.1.3. Diarylquinolines.....                                                                                  | 093 |
| II.1.2. Amélioration des molécules existantes.....                                                               | 094 |
| II.1.2.1. Développement des molécules à demi-vie longue.....                                                     | 094 |
| II.1.2.2. Amélioration de la biodisponibilité ou de la concentration<br>intracellulaire et baisse de la CMI..... | 094 |
| II.1.2.3. Utilisation de prodrogue.....                                                                          | 094 |
| II.2. Traitements non conventionnels : La phytothérapie et la<br>médecine traditionnelle.....                    | 095 |
| II.2.1. Phytothérapie.....                                                                                       | 095 |
| II.2.2. Médecine traditionnelle chinoise (MTC).....                                                              | 096 |
| II.3. Homéopathie.....                                                                                           | 096 |
| II.4. Traitements immunologiques.....                                                                            | 097 |
| I I.4.1. Rôle du système immunitaire dans la pathogenèse de<br>la tuberculose.....                               | 097 |
| II.4.2. Intérêt thérapeutique des cytokines dans le<br>traitement de la tuberculose.....                         | 098 |
| II.4.2.1. L'IFN- $\delta$ : interféron-gamma.....                                                                | 098 |
| II.4.2.2. Interleukine-12 : L'IL-12 .....                                                                        | 099 |
| II.4.2.3. Interleukine-2 : IL-2 .....                                                                            | 099 |
| II.4.2.4. Rôles des TNF- $\alpha$ (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ).....                                        | 100 |
| II.4.2.5. Growth macrophage-colony stimulating factor<br>(G M-CSF).....                                          | 101 |
| III. RECHERCHE VACCINALE.....                                                                                    | 103 |
| III.1. Amélioration de BCG .....                                                                                 | 104 |
| III.2. Premiers résultats d'une étude de phase I .....                                                           | 104 |
| III.3. Atténuer M. tuberculosis .....                                                                            | 105 |
| III.4. Vaccins BCG recombinants .....                                                                            | 105 |

|                                                       |     |
|-------------------------------------------------------|-----|
| III.4.1. Présentation des épitopes intéressants ..... | 106 |
| III.4.2. Codant pour les cytokines .....              | 106 |
| III.4.3. Vaccin auxotrophes .....                     | 107 |
| III.5. Vaccins sous unités .....                      | 108 |
| III.6. Vaccin à « ADN nu » .....                      | 109 |
| CONCLUSION.....                                       | 110 |
| BIBLIOGRAPHIE.....                                    | 114 |

## **Liste des abréviations**

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| <b>ADN</b>      | : Acide desoxyribonucléique                            |
| <b>ARN</b>      | : Acide ribonucleique                                  |
| <b>ARNr</b>     | : Acide ribonucleique ribosomal                        |
| <b>BAAR</b>     | : Bacilles acido alcoolo résistants                    |
| <b>BCG</b>      | : Bacille de Calmette Guérin                           |
| <b>CMI</b>      | : Concentration minimale inhibitrice                   |
| <b>DOTS</b>     | : Traitement de courte durée sous surveillance directe |
| <b>EMB (E )</b> | : Ethambutol                                           |
| <b>His</b>      | : Histamine                                            |
| <b>IDR</b>      | : Intradermoréaction                                   |
| <b>INH (H )</b> | : Isoniazide                                           |
| <b>K</b>        | : Kanamycine                                           |
| <b>Leu</b>      | : Leucine                                              |
| <b>O</b>        | : Ofloxacine                                           |
| <b>OMS</b>      | : Organisation mondiale de la santé                    |
| <b>PAS</b>      | : Acide para amino salicylique                         |
| <b>PCR</b>      | : Polymerase chain reaction                            |
| <b>PED</b>      | : Pays en voie de développement                        |
| <b>PLAT</b>     | : Plan de lutte antituberculeuse                       |
| <b>PNLAT</b>    | : Programme national de lutte antituberculeuse         |
| <b>PZ : Z</b>   | : Pyrazinamide                                         |

**RMP : R** : Rifampicine  
**S** : Streptomycine  
**Ser** : Sérine  
**STN** : Schéma thérapeutique normalisé  
**STP** : Schéma thérapeutique personnalisé  
**TB-MR** : Tuberculose multiresistante  
**TPM+** : Tuberculose pulmonaire à microscopie positive  
**Tyr** : Tyrosine  
**UICTMR** : Union international contre la tuberculose et les maladies respiratoires  
**VIH** : Virus d'immunodéficience humaine

## **Listes des tableaux :**

**Tableau I** : Estimation de la tuberculose et de la mortalité par la tuberculose, 2004 OMS

**Tableau II** : Notification des cas de la cohorte 2005 PNT Sénégal

**Tableau III** : Tableau de synthèse des rapports annuels de déclaration et taux de détection au Sénégal.

**Tableau IV** : Présentation et posologie des antituberculeux essentiels (Présentations isolées)

**Tableau V** : : Présentation et posologie des antituberculeux (association à dose fixe)

**Tableau VI** : Effets secondaires majeurs et conduite à tenir

**Tableau VII** : Effets secondaires mineurs et conduite à tenir

**Tableau VIII**: Les contre indications

**Tableau IX**: Les interactions médicamenteuses

**Tableau X** : Cibles moléculaires impliquées dans la résistance aux antituberculeux

**Tableau XI**: Schémas thérapeutique acceptables de troisième ligne avant résultats des tests de sensibilité

**Tableau XII**: Schémas thérapeutique acceptables de « troisième ligne » en cas de résistance à l'isoniazide mais pas à la rifampicine.

**Tableau XIII** : Schémas thérapeutique acceptables de « troisième ligne » pour le traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants

## Liste des figures

**Figure 1 :** *Mycobacterium tuberculosis* en microscopie

**Figure 2 :** *Mycobacterium tuberculosis* : aspect légèrement incurvé avec extrémités arrondies

**Figure 3 :** *Mycobacterium tuberculosis* sur milieu de Löwenstein-Jensen (colonies de teinte crème beige)

**Figure 4 :** Culture de *Mycobacterium tuberculosis* : colonies en chou fleur

**Figure 5 :** Histoire naturelle du tuberculose

**Figure 6 :** Isoniazide ( $C_6H_7N_3O$ )

**Figure 7 :** Rifampicine ( $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ )

**Figure 8 :** Streptomycine ( $C_{19}H_{37}N_7O_{12}$ )

**Figure 9 :** Pyrazinamide ( $C_5H_5N_3O$ )

**Figure 10 :** Ethambutol ( $C_{10}H_{24}N_2O_2$ )

# INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse, endémo-épidémique, à transmission essentiellement interhumaine résultant des effets pathogènes du bacille de koch (BK) dans l'organisme.

L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente des localisations et représente la source habituelle de transmission.

Depuis le 24 mars 1882, date de découverte du bacille tuberculeux par le Dr Robert Koch, La tuberculose reste une maladie infectieuse préoccupante à l'échelle planétaire. Environ un tiers de la population mondiale est infecté par le bacille tuberculeux et 8 millions de nouveaux cas de tuberculose apparaissent dans le monde chaque année **[19, 20]**. Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), d'ici l'an 2020 l'on aura dénombré près d'un milliard de nouvelles infections, 200 millions de nouveaux cas maladies et 70 millions de décès si la lutte contre la tuberculose n'est pas renforcée **[42, 105]**.

La tuberculose reste une maladie étroitement liée à la pauvreté, dramatiquement accentuée dans les pays où les structures de santé sont inexistantes ou défaillantes. Plus de 95% des cas de tuberculose se retrouvent dans les pays sous développés **[113]**.

La tuberculose étant une des premières causes de morbidité et de mortalité par un agent infectieux potentiellement curable.

Alors qu'on la croyait maîtrisée dans plusieurs pays, l'avènement du SIDA a fait de sorte que cette maladie infectieuse est revenue en force. La tuberculose a non seulement resurgit mais, commence à s'imposer par des formes résistantes voire multirésistantes, faisant craindre le retour à l'époque où la tuberculose était synonyme de mort.

La tuberculose multirésistante est une infection par une souche de *Mycobacterium tuberculosis* résistante au moins à l'isoniazide et à la rifampicine, les deux antituberculeux majeurs. Sa fréquence croissante est de plus en plus préoccupante et elle est actuellement la forme la plus grave de la résistance bactérienne en tuberculose. C'est pourquoi elle constitue une grande source de préoccupation partout, dans les pays industrialisés comme dans les pays voie de développement.

L'objectif de ce travail est de faire une synthèse des caractéristiques de cette pathologie, évaluer les protocoles thérapeutiques et le problème de résistance sur les plans : épidémiologique, étiologique, préventif ainsi que la prise en charge. On va évoquer également les perspectives futures que pourra offrir la biologie moléculaire, le développement de nouvelles alternatives à l'antibiothérapie actuelle, et la recherche de vaccins meilleure que le BCG.

**PREMIERE PARTIE :**  
**GENERALITES SUR LA**  
**TUBERCULOSE**



## **I. HISTORIQUE**

La tuberculose est une maladie très ancienne ; des lésions spécifiques ont été soulevées sur des squelettes datant de plus 8000 ans avant JC, des descriptions de la pathologie figuraient dans des traités d'auteurs Grecs qu'ils nommaient « phtisie » [28].

L'agent causal de cette terrible maladie contagieuse a été officiellement isolé le 24 mars 1882 par l'allemand Robert Koch [32,73].

En 1921, Albert Calmette et Alphonse Guérin mettent au point un vaccin contre la tuberculose appelé BCG [123].

En 1944 S.A.Waksman, microbiologiste américain, découvre la streptomycine ; premier antibiotique actif contre ce bacille de Koch [33, 39, 43].

D'autres médicaments spécifiques seront découverts dans les 20 années qui suivent, grâce auxquels l'incidence de la tuberculose a nettement diminué entre 1953 et 1985[10].

Depuis l'apparition de l'infection à VIH dans les années 80, Il y a eu une recrudescence spectaculaire de la tuberculose [132].

## **II. EPIDEMIOLOGIE**

### **II.1. Ampleur du problème dans le monde**

En 1993, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré que la tuberculose était une urgence mondiale, c'est la première maladie ainsi classée dans toute l'histoire [19, 21, 58, 68].

Selon les estimations de cette organisation, environ un tiers de la population mondiale est infecté et 8 millions de nouveaux cas de tuberculose apparaissent dans le monde chaque année avec une mortalité évaluée à 3 millions [19, 20].

Les projections vers 2020 donnent près d'un milliard de nouvelles infections dont 200 millions de nouveaux malades et 35 millions de décès si la lutte contre la tuberculose n'est pas renforcée [42, 105].

### **II.2. Situation des pays industrialisés**

Depuis la deuxième moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, ce fléau a diminué dans les pays industrialisés grâce à l'amélioration des conditions de vie, la découverte de chimiothérapie efficace, ainsi qu'à la généralisation de la vaccination par le BCG [113].

Dans les années 80-90, une augmentation du nombre de cas de tuberculose a été observée dans de nombreux pays notamment aux Etats-Unis. Ceci a été dû en plus de l'infection par le VIH, à la dégradation des conditions socio économiques dans certaines populations, et à la migration. En 1993 par exemple, 70% des sujets atteints faisaient partie des minorités raciales et ethniques défavorisées et surtout les personnes nées en dehors des Etats-Unis [97].

En Europe, selon le réseau européen de surveillance de tuberculose (Euro TB), en 2000 l'incidence de tuberculose variait fortement selon trois zones

géographiques ; 13 cas pour 100000 habitants en Europe de l'ouest ; 40 en Europe centrale et 90 en Europe de l'est. Le taux de notification a diminué de 15 % en Europe de l'ouest, alors qu'il est en forte augmentation en Europe de l'est + 57% [76].

En France, l'incidence est passée de 60 cas pour 100000 habitants en 1972 (31167 cas déclarés) à 16 cas pour 100000 en 1992 (8605 cas). Avec décroissance régulière d'environ 7% par an [41].

Au début des années 1990, la tendance s'est inversée avec une augmentation de 11% entre 1991 et 1993. Ensuite l'incidence a de nouveau diminué de 9% en moyenne par an jusqu'en 1997, depuis cette date l'incidence est stable. 11.2 cas par 100000 en 2000 avec 6714 cas déclarés [41].

### **II.3. Situation dans les pays en voie de développement**

Les pays les plus touchés sont les pays les plus pauvres où se trouvent 95% des cas de tuberculose et 98% de décès, 75% d'entre eux appartiennent au groupe d'âge économiquement productif (15-40 ans) [113].

Cette situation résulte essentiellement du manque de moyens nécessaires à la mise en œuvre des traitements, de l'augmentation constante de la population et de l'importance de l'infection par le VIH. La tuberculose est en effet la maladie opportuniste la plus souvent associée à cette infection. 20 à 40 % des patients sidéens africains et 25 % au moins en Amérique latine ont développé une tuberculose clinique [19].

Le problème ne fait qu'empirer en Afrique où est relevé l'incidence la plus élevée de la tuberculose par habitants dans le monde [99].

La co-infection tuberculose et VIH aggrave le pronostic faisant parler de « duo diabolique ». Le degré d'endémie de l'une est influencé par l'autre et réciproquement.

Le Tableau I **[103]** donne une estimation de l'incidence de la tuberculose (nombre de nouveaux cas qui surviennent chaque année) et de mortalité pour chaque région de l'OMS.

C'est en Asie du Sud-est que les cas sont les plus nombreux, soit 33% de l'incidence mondiale. Toutefois le taux estimatif d'incidence par habitant est presque deux fois plus élevé en Afrique qu'en Asie du Sud-Est.

On estime que 1,75 millions de personnes sont mortes de tuberculose en 2004. C'est aussi dans la région de l'Asie du Sud –Est que les décès sont les plus nombreux, mais le taux de mortalité par habitant est le plus élevé dans la région Africaine.

**Tableau I :** Estimation de la tuberculose et de la mortalité par la tuberculose, 2004 (OMS) [103]

|                          | Incidence <sup>a</sup>                 |                        |                              |                        | Prévalence <sup>a</sup> |                        | Décès par tuberculose |                        |
|--------------------------|----------------------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
|                          | Toutes formes                          |                        | Frottis positif <sup>b</sup> |                        |                         |                        |                       |                        |
| Région OMS               | nombre (milliers) (% du total mondial) | pour 100 000 habitants | nombre (milliers)            | pour 100 000 habitants | nombre (milliers)       | pour 100 000 habitants | nombre (milliers)     | pour 100 000 habitants |
| Afrique                  | 2 573 (29)                             | 356                    | 1 098                        | 152                    | 3 741                   | 518                    | 587                   | 81                     |
| Amériques                | 363 (4)                                | 41                     | 161                          | 18                     | 466                     | 53                     | 52                    | 5.9                    |
| Asie du Sud-Est          | 2 967 (33)                             | 182                    | 1 327                        | 81                     | 4 965                   | 304                    | 535                   | 33                     |
| Europe                   | 445 (5)                                | 50                     | 199                          | 23                     | 575                     | 65                     | 69                    | 7.8                    |
| Méditerranée orientale   | 645 (7)                                | 122                    | 289                          | 55                     | 1 090                   | 206                    | 142                   | 27                     |
| Pacifique occidental     | 1 925 (22)                             | 111                    | 865                          | 50                     | 3 765                   | 216                    | 307                   | 18                     |
| <b>Ensemble du monde</b> | <b>8 918 (100)</b>                     | <b>140</b>             | <b>3 939</b>                 | <b>62</b>              | <b>14 602</b>           | <b>229</b>             | <b>1 693</b>          | <b>27</b>              |

<sup>a</sup>Incidence – nouveaux cas survenant pendant une période déterminée ;  
prévalence – nombre de cas existant dans la population à un moment déterminé.

<sup>b</sup>Les cas à frottis positif sont ceux qui ont été confirmés par microscopie et sont les plus contagieux.

## II.4. Situation au Sénégal

**Tableau II :** Notification des cas de la cohorte 2005 PNT Sénégal [116]

| Régions        | Nouveaux cas | Total tuberculeux | Incidence TPM + |
|----------------|--------------|-------------------|-----------------|
| Dakar          | 3022         | 4710              | 126.5           |
| Diourbel       | 635          | 903               | 56              |
| Fatick         | 171          | 213               | 25.8            |
| Kaolack        | 414          | 651               | 36.6            |
| Kolda          | 255          | 327               | 28              |
| Louga          | 316          | 405               | 43.7            |
| Matam          | 97           | 281               | 20.9            |
| Saint-Louis    | 343          | 520               | 46.3            |
| Tamba          | 143          | 200               | 21.5            |
| Thiès          | 805          | 1146              | 58.6            |
| Ziguinchor     | 368          | 609               | 78.5            |
| <b>Sénégal</b> | <b>6569</b>  | <b>9955</b>       | <b>61.6</b>     |

Au Sénégal, la tuberculose sévit de manière endémique. Elle constitue en outre la plus fréquente des affections opportunistes au cours de l'infection à VIH.

**Les statistiques au Sénégal :** Le Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNT) au Sénégal signale :

- Au 31 Décembre 2003, 9769 cas de tuberculose toutes formes confondues ont été enregistrées au Sénégal dont 6 587 cas tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+), La prévalence de la tuberculose serait de 10% chez les malades hospitalisés [114, 115].
- En 2004, 9508 cas de tuberculose ont été déclaré, L'incidence de la tuberculose pulmonaire à frottis positif (TPM+) était estimée à 55.1 pour 100.000 habitants et la prévalence des cas déclarés à 82.8 pour 100.000 habitants [114, 115].

**Tableau III :** Tableau de synthèse des rapports annuels de déclaration et taux de détection au Sénégal [114, 115]

| <b>Années de déclaration</b> | <b>TPM+</b> | <b>TPM-</b> | <b>TEP</b> | <b>Total des cas</b> |
|------------------------------|-------------|-------------|------------|----------------------|
| 2001                         | 6094        | 1231        | 790        | 9086                 |
| 2002                         | 5796        | 1274        | 813        | 8787                 |
| 2003                         | 6587        | 1421        | 951        | 9796                 |
| 2004                         | 6437        | 1255        | 887        | 9508                 |

### **III. BACTERIOLOGIE**

#### **III.1. Agent pathogène [21, 63, 64, 116, 136]**

Le bacille de koch appartient au genre *Mycobacterium* et au complexe Tuberculosis. Il est sous forme de bâtonnets de 2 à 4 µm de long, 0.3 µm de diamètre.

Les caractères biochimiques et culturels permettront de distinguer trois espèces :

##### **III.1.1. *Mycobacterium tuberculosis***

C'est l'espèce responsable de la tuberculose humaine :

- Aérobie stricte: cela explique l'atteinte privilégiée des sommets pulmonaires, mieux ventilés, ainsi que la multiplication des bacilles au sein des lésions cavitaires ;
- Son temps de dédoublement moyen est de 13 à 20 heures ;
- Bacille acido-alcool résistant ;
- elle donne en 21-28 jours sur milieu de Löwenstein-Jensen, de grosses colonies en « chou-fleur », de teinte crème beige, à surface sèche et rugueuse.

Les caractéristiques biochimiques du bacille :

- Nitrate réductase positive ;
- Catalase thermolabile ;
- Peroxydase positive ;
- Niacine test positif, par production d'une quantité importante d'acide nicotinique ou niacine ;
- Résistance à l'hydrazide de l'acide thiophène carboxylique (TCH) ;
- Grande résistance aux agents physiques et chimiques, propriété qu'on utilise d'ailleurs pour réaliser la décontamination des prélèvements [122].

### **III.1.2 *Mycobacterium bovis***

C'est l'espèce responsable de la tuberculose bovine et également pathogène pour l'homme.

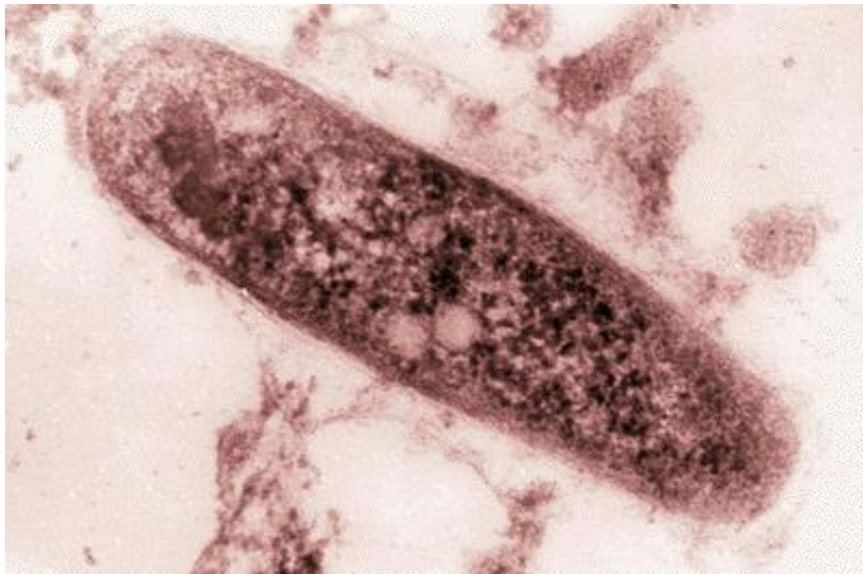
Elle est micro-aérophile et donne de petites colonies pigmentées, lisses et brillantes qui ne dépassent pas la taille d'une tête d'épingle sauf si le milieu de Löwenstein-Jensen est enrichi de 0.2 à 0.3 de pyruvate de sodium. Elles n'apparaissent jamais avant un mois à l'isolement. Mais après repiquage, la croissance peut être plus rapide et les colonies deviennent rugueuses et bien développées.

Cette espèce est :

- Sensible à l'acide thiophène carboxylique (TCH) ;
- Ne possède pas de nitrate réductase ;
- N'accumule pas suffisamment de niacine pour donner un niacine test positif [64].

### **III.1.3. *Mycobacterium africanum* :**

C'est une espèce intermédiaire entre *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium bovis*. Elle donne des colonies dysgoniques de petites tailles qui se développent mieux en présence de pyruvate de sodium. Elles sont plates avec un bourgeon central rugueux de teinte mâte. L'aspect des colonies et les caractères biochimiques de *Mycobacterium africanum* diffèrent selon l'origine géographique de la souche isolée [63].



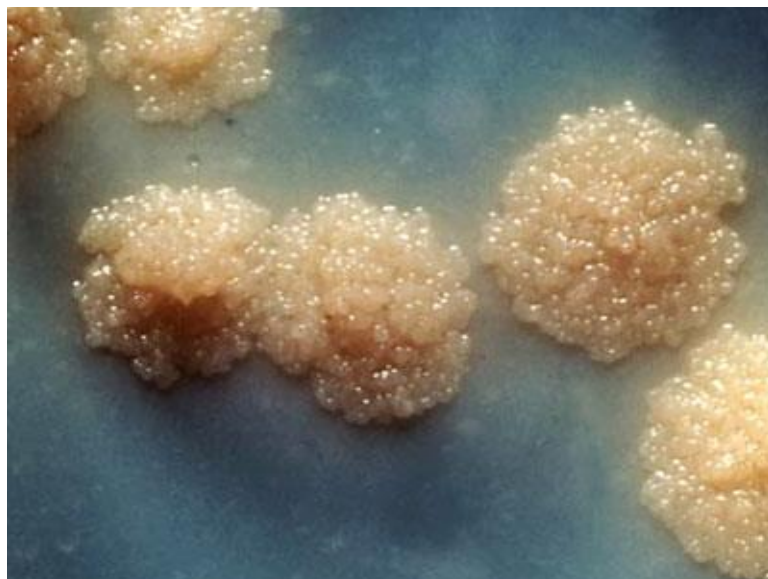
**Figure 1 : *Mycobacterium tuberculosis* en microscopie [84]**



**Figure 2 : *Mycobacterium tuberculosis* : aspect légèrement incurvé avec extrémités arrondies [84]**



**Figure 3 : *Mycobacterium tuberculosis* sur milieu de löwensten-jensen(colonies de teinte crème beige) [84]**



**Figure 4 : Culture de *Mycobacterium tuberculosis* : colonies en chou fleur [84]**

### **III.2. Hôte et transmission [52]**

L'homme infecté est le principal réservoir des germes. Depuis la quasi-éradication du *Mycobacterium bovis* la transmission de *M. tuberculosis* est interhumaine par voie aérienne.

D'autres voies de contaminations : digestive et cutanéomuqueuses sont possibles mais moins fréquentes

Seules la tuberculose pulmonaire et laryngée sont contagieuses.

### **III.3. Facteurs favorisants [81]**

- Des conditions socio-économiques défavorables : promiscuité, pauvreté ;
- les migrants : en France l'incidence de la tuberculose chez les immigrés est quatre fois plus élevée que chez les français, et 25 % des tuberculoses surviennent chez les immigrés [74] ;
- les personnes vivant en collectivité : milieu carcéral, maison de retraite ;
- les âges extrêmes dans les pays industrialisés; le jeune âge dans les pays en voie de développement PED ;
- tous les états d'immunodépression : VIH, le diabète, les cancers, l'insuffisance rénale, le traitement immunosuppresseur.

## **IV. PHYSIOPATHOLOGIE [78, 113, 130]**

### **IV.1. Tuberculose-infection**

#### **✓ Contamination :**

La tuberculose se transmet essentiellement par voie aérienne. C'est lors de la toux ou de la parole qu'un patient contagieux (sujet bacillifère) produit un aérosol fait de minuscules gouttelettes, les particules qui peuvent être inhalées par un sujet dans cet environnement aéroportées les plus volumineuses et les plus riches en BK sont arrêtées par le naso-pharynx, la trachée les éperons de grosses bronches et rejetées à l'extérieur, seules les plus petites (3 à 5  $\mu$ ) de 1 à 3 BK pourront pénétrer jusqu'au poumon profond.

#### **✓ Pénétration des bacilles tuberculeux dans les macrophages alvéolaires :**

Après l'inhalation de bacilles de Koch, ceux-ci vont se développer dans les macrophages alvéolaires en situation intracellulaire. Le pH est acide aux alentours de 5 et la population bacillaire est inférieure à  $10^5$ .

#### **✓ Foyer infectieux local non spécifique :**

La multiplication des BK dans les macrophages alvéolaires entraîne l'attraction à ce niveau d'autres cellules inflammatoires (monocytes et polynucléaires).

#### **✓ Colonisation des ganglions lymphatiques médiastinaux :**

Les BK libres ou phagocytés par les macrophages, sont transportés vers les ganglions lymphatiques : ces ganglions sont riches en lymphocytes T sont activés par contact avec les antigènes du BK. Les lymphocytes activés vont libérer les cytokines. Une réaction d'hypersensibilité retardée (immunité de type cellulaire) va apparaître en 2 à 3 semaines. Cette réaction est responsable de la réaction cutanée positive avec érythème et induration survenant 48 à 72 h après injection intradermique de tuberculine (intradermo-réaction à la tuberculine à 10 unités).

### ✓ **Caséification :**

Dans le poumon, la réaction inflammatoire initiale va aboutir à la formation du caséum solide avec infiltration locale par des macrophages, des monocytes et des lymphocytes. Le pH du milieu est de 7 et la population bacillaire est inférieure à  $10^5$ . La pauvreté en oxygène et la présence d'acides gras qui inhibent la multiplication du BK ralentissent la prolifération

### ✓ **Nécrose du caséum :**

Une nécrose apparaît au centre de la lésion si la réaction immunitaire est importante, le nombre de bacilles de Koch diminue progressivement et la lésion peut évoluer vers la calcification. Cependant des bacilles peuvent rester dans les macrophages alvéolaires (BK quiescent) pendant plusieurs années et être éventuellement responsables de rechute, notamment à l'occasion d'immunodépression.

## **IV.2. Tuberculose maladie**

Seulement 10 % des individus contacts vont développer une tuberculose maladie après infection tuberculeuse (en raison d'une charge bactérienne importante, jeune âge ou à l'occasion d'une immunodépression). La dissémination peut se faire par voie sanguine ou bronchique, de ce fait tout organe peut être atteint de cette maladie.

### ✓ **Dissémination hématogène :**

Elle se fait à partir d'un ganglion lymphatique, les bacilles passent dans le canal thoracique, puis arrivent à la circulation sanguine, l'atteinte pulmonaire réalise souvent des formes graves : la miliaire tuberculeuse ou la pneumonie caséuse mais d'autres organes peuvent être atteints notamment les séreuses (plèvre, péricarde, péritoine, méninges), foie, encéphale... Ces atteintes peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

✓ **Dissémination bronchogène :**

La nécrose du caséum solide s'intensifie, aboutissant à la liquéfaction du caséum. Ainsi se constituent la ou les cavernes tuberculeuses, souvent reliées à l'arbre bronchique par une bronche de drainage. L'oxygénation des lésions est favorable à la multiplication active du BK.

Lors de la toux, le patient élimine de nombreux bacilles (sujet bacillifère) et peut contaminer d'autres sujets contacts, en absence de traitement, la guérison spontanée est difficile.

## Histoire naturelle de la tuberculose

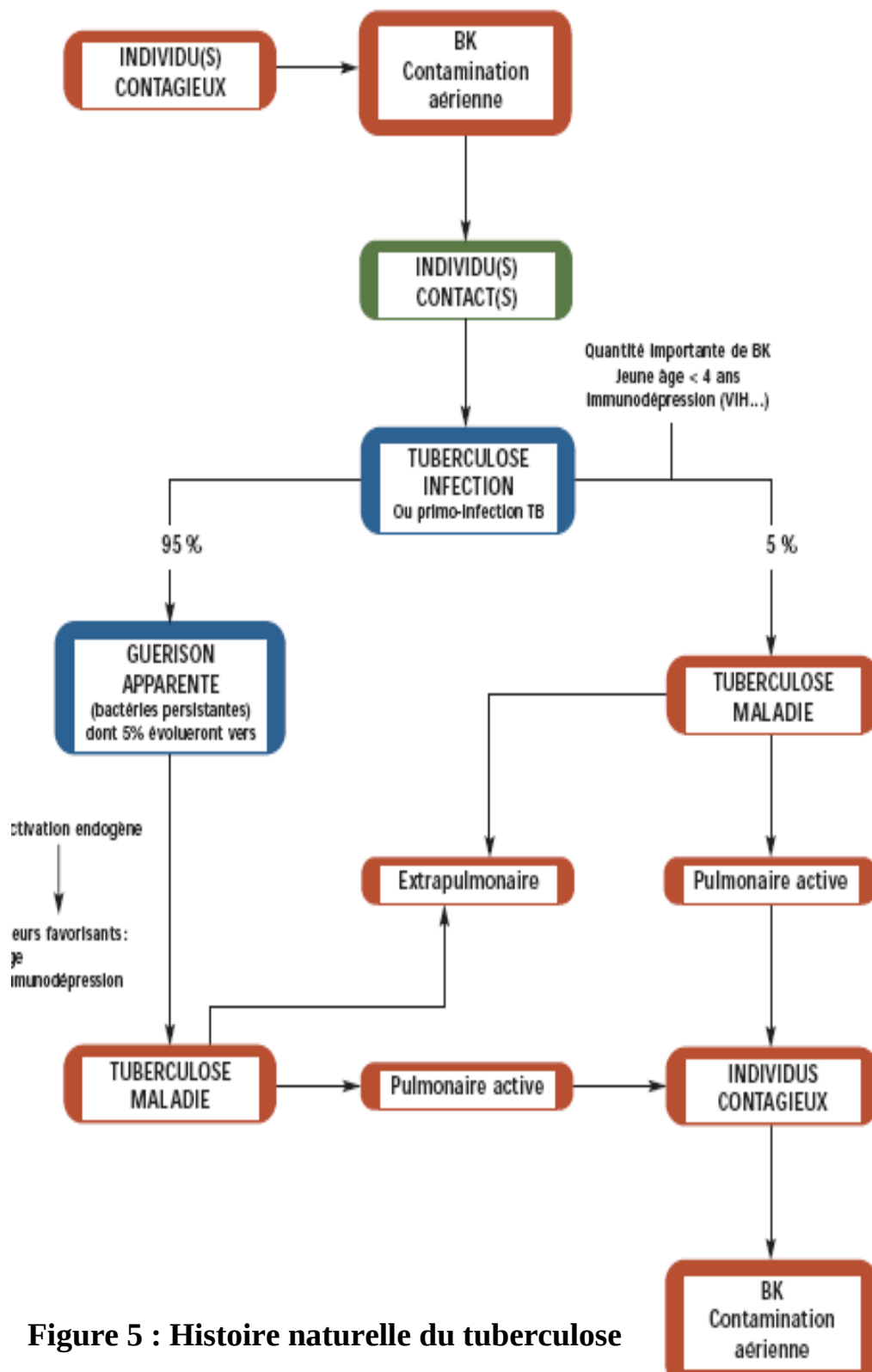


Figure 5 : Histoire naturelle du tuberculose

## **V. DIAGNOSTIC**

Devant un tableau clinique évocateur de la tuberculose, le praticien entreprendra des examens cliniques, radiologiques, bactériologiques et ou anatomopathologiques. Un diagnostic présomptif pourra être porté dans l'attente des résultats bactériologiques qui permettent d'établir le diagnostic de certitude. Nous allons insister sur le diagnostic de la tuberculose pulmonaire dans sa forme commune qui est la forma la plus fréquente.

### **V.1. Clinique [54, 65, 130]**

#### **V.1.1. Modalités de révélation :**

Elles sont très variables :

✓ **Début progressif** : le plus fréquent, révélé par :

- Des signes généraux (SG) : asthénie, anorexie, amaigrissement, fébricule vespéral et sueurs nocturnes avec fléchissement de l'état général.
- Des signes fonctionnels (SF) : toux, expectorations parfois hémoptoïques, douleurs thoraciques et aménorrhée parfois.

✓ **Début de pneumopathie aigue** :

- Fièvre à 40 degrés, point de coté, frissons avec ou sans signes accompagnateurs, l'interrogatoire minutieux révèle souvent des SF et des SG passés inaperçus par le malade.
- L'échec d'une antibiothérapie banale bien conduite est un argument supplémentaire en faveur de la tuberculose.

✓ **Début par un accident évocateur** :

- Hémoptysie, Pyopneumothorax, Laryngite ou pleurésie...

✓ **Découverte systématique à la suite d'un :**

- Dépistage familial d'un cas indexe
- Dépistage systématique des collectivités
- Bilan général d'un diabète, d'une autre localisation...

**V.1.2. Examen clinique :**

L'état général est plus au moins altéré en fonction de la durée d'évolution de la maladie et de l'importance des lésions.

L'examen respiratoire est souvent muet pour des lésions minimales ou profondes, dans le cas inverse on découvre un syndrome de condensation ou un syndrome cavitaires

L'examen des autres appareils est fondamental car parfois il permet la mise en évidence : d'un autre foyer tuberculeux : ganglionnaire, génitale, ostéo-articulaire...

En cas d'atteinte extra-pulmonaire, la symptomatologie dépend de l'organe atteint.

Au stade de l'infection tuberculeuse latente, il n'y a aucun symptôme (asymptomatique)

**V.2. Paracliniques**

Devant toute suspicion de la tuberculose, une radiographie pulmonaire doit être pratiquée, ainsi qu'une recherche bactériologique et une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine.

**V.2.1. L'examen radiologique [40, 63, 78]**

Les anomalies radiologiques sont de morphologie et d'étendue très variables, souvent sans relation avec l'intensité des signes cliniques. Il s'agit habituellement d'opacités infiltratives et nodulaires, parfois excavées, réalisant

alors l'aspect classique de la caverne tuberculeuse. Ces lésions prédominent dans les régions apicales et postérieures.

La radiographie standard suffit généralement à faire le bilan initial des lésions thématiques.

### **V.2.2. L'intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine (Test de Mantoux) : [40, 78]**

L'IDR à la tuberculine, ou test de Mantoux, permet d'explorer l'hypersensibilité retardée aux antigènes mycobactériens vis-à-vis desquels l'organisme garde une mémoire immunitaire à la suite d'une primo infection par BK ou à la suite d'une vaccination par le BCG.

Un volume de 0.10 ml de la tuberculine purifiée à 10 UI est injecté par voie intradermique, à la face antérieure de l'avant bras. La lecture se fait 72 heures plus tard. La réaction positive comporte un érythème et induration, seule l'induration est prise en compte pour l'interprétation du test. Le test est positif si l'induration palpable est supérieure ou égale à 10 mm de diamètre. Elle est négative si le diamètre est inférieur à 5 mm et non significative entre 5 et 9 mm. Actuellement, l'IDR à la tuberculine ne conserve qu'un intérêt modeste, puisqu'il existe des circonstances donnant des faux négatifs :

- Phase « anté-allergique » dans les 12 semaines suivant un premier contact avec le bacille tuberculeux ;
- Infections virales ou bactériennes concomitantes.
- Miliaire tuberculeuse à la phase d'état ;
- VIH ; hémopathie ; sarcoïdose ; lymphomes

### **V.2.3. Diagnostic bactériologique**

C'est l'élément qui donne le diagnostic de certitude.

### **V.2.3.1. Diagnostic direct [29, 40, 65, 134]**

La base du diagnostic d'une maladie infectieuse repose sur la recherche microscopique et en culture de son agent étiologique.

La qualité des résultats fournis par l'examen bactériologique dépend en grande partie des conditions de recueil et de transport des prélèvements et de leur conservation. Les prélèvements qui ne peuvent être traités rapidement doivent être conservés au réfrigérateur à +4°C.

Le diagnostic bactériologique comprend plusieurs étapes :

- a.** le prélèvement du produit pathologique
- b.** l'examen microscopique
- c.** la culture qui est la méthode de référence
- d.** l'identification
- e.** Détection rapide de M.tuberculosis par amplification nucléique ou PCR (polymerase chain reaction)
- f.** l'antibiogramme

#### **a. Prélèvement du produit pathologique**

Les prélèvements peuvent être de nature variable :

- expectorations recueillies tôt le matin au réveil
- liquide de tubage gastrique avant tout vidange gastrique le matin au réveil
- prélèvements endoscopiques avec ou sans lavage broncho-alvéolaire
- urines (formes rénales), LCR (méningite tuberculeuse), ponctions d'ascite...

Les produits pathologiques provenant de cavités ouvertes (sécrétions bronchiques, urines...) sont décontaminés pour éliminer les germes banaux potentiellement présents dans ce type de prélèvements. On utilise les techniques à l'acétyl cystéine-soude (méthode de Kubica) ou lauryl sulfate de sodium (méthode de Tacquet et Tison).

Les produits pathologiques provenant de cavités fermées, qui ne sont pas contaminés, ne doivent pas être décontaminés.

### **b. L'examen microscopique**

L'examen microscopique est basé sur la mise en évidence dans les frottis des prélèvements du caractère acido-alcool-résistant des mycobactéries (non spécifique).

Il se fait après coloration de Ziehl-Neelsen ou après coloration fluorescente (auramine – rhodamine ou auramine – rouge thiazine).

Les résultats doivent être rendus de manière semi-quantitative en nombre de BAAR par champ microscopique permettant au praticien de surveiller le traitement.

Cependant la présence du BAAR à l'examen microscopique d'un frottis peut correspondre à un bacille tuberculeux ou à une mycobactérie atypique.

De toute façon, seule la culture permet un diagnostic de certitude.

C'est une analyse relativement peu sensible car il faut qu'il ait au moins  $10^4$  bactérie /ml dans le prélèvement pour que l'examen microscopique soit positif.

### **c. Culture**

M.tuberculosis ne se cultive pas sur les milieux usuels de bactériologie. Des milieux riches ont été développés, mais seul un petit nombre est utilisé en pratique courante. On distingue les milieux solides à l'œuf, les milieux gélosés semi-synthétiques et les milieux liquides.

#### **✓ Milieux solides à l'œuf (milieux classiques) :**

Le milieu de Löwenstein-Jensen à l'œuf, contenant des sels minéraux, de l'asparagine, de la glycérine, du vert malachite (antiseptique) et de l'œuf est le plus couramment employé. Il présente plusieurs avantages ; une bonne

sensibilité, un prix de revient faible, et donne un aspect caractéristique aux colonies mais sa préparation est délicate, longue, sa durée de conservation courte et sa reproductibilité liée à la qualité des produits employés.

✓ **Les milieux gélosés semi-synthétiques :**

Développés par Middlebrook, présentent une meilleure sensibilité comparativement aux milieux à l'œuf. Ils contiennent de nombreux sels minéraux, du glucose, la fraction V de l'albumine bovine, des acides aminés, du pyruvate de sodium... Ils sont incubés en présence de CO<sub>2</sub>. Ces milieux sont parfaitement transparents et permettent donc un dépistage précoce des colonies, ce qui améliore la sensibilité. Mais ces milieux ont un prix de revient élevé et leur durée de vie est courte. L'exposition à la lumière et à la chaleur entraîne l'apparition de formaldéhyde toxique pour les mycobactéries.

✓ **Milieux liquides :**

Ils permettent la mesure de la croissance bactérienne par différentes techniques grâce à une source radioactive « BACTEC » ou une source fluorimétrique « MGIT ».

Le BACTEC contient comme source unique de carbone de l'acide palmitique marqué au C<sub>14</sub>.

Le métabolisme respiratoire des mycobactéries éventuellement présentes libère du CO<sub>2</sub> marqué provenant de l'acide palmitique, dont de faibles quantités peuvent être détectés par radiomètre dans des délais plus courts que les milieux solides (8 à 14 jours après mise en culture).

Cette radioactivité mesurée est proportionnelle à la croissance mycobactérienne et est traduite en indice de croissance (GI : Growth Index)

La culture est considérée comme positive lorsque l'indice de croissance est supérieur à 10.

Il a des avantages de la rapidité mais les inconvénients de son coût, plus double de celui de la culture standard, la nécessité d'ensemencer à l'aide d'une seringue d'où le risque accru de blessure de manipulateur, les problèmes liés à l'utilisation et l'élimination de produits radioactifs.

Un nouveau milieu a été récemment développé, le milieu « MGIT », milieu liquide garni d'un sel de ruthénium, cette substance a la propriété d'émettre une fluorescence d'autant plus intense que la pression d'oxygène est plus faible.

#### **d. Identification à partir des cultures**

L'observation minutieuse de la morphologie des colonies en culture (aspect, pigmentation, vitesse et température de croissance...) oriente souvent l'identification.

Il existe aussi un certain nombre de tests biochimiques : catalase, niacine test, nitrate réductase...

Ces tests biochimiques sont lents et leurs résultats sont souvent ambigus.

#### **e. Détection rapide de *M. tuberculosis* par amplification nucléique ou PCR (polymerase chain reaction)**

En raison de la longueur du temps de division de *M.tuberculosis*, en moyenne 20 heures, on a tenté d'appliquer l'amplification nucléique à la détection rapide de *M.tuberculosis* dans les divers prélèvements parmi les différentes techniques proposées, basées ou non sur la PCR. Trois techniques sont commercialement disponibles : le test Gen-probe ou MTD, le test Amplicor et le test LCX probe.

La sensibilité de ces tests est de 95 à 96% pour des prélèvements à frottis positifs et de 48 à 53% pour les prélèvements à frottis négatifs. La spécificité est respectivement de 100% et 96 à 99%. Ces données sont en faveur de l'utilisation de l'amplification nucléique pour les prélèvements à frottis positifs.

Ces techniques ne doivent pas être utilisées à titre systématique pour le diagnostic de la tuberculose, la culture reste la technique de référence. En effet, elles ne sont pas assez sensibles et il est indispensable de réaliser un antibiogramme, ce qui n'est possible que lorsque la souche est isolée [31].

#### **f. Antibiogramme :**

Les mesures de la sensibilité aux antibiotiques de la souche de *Mycobacterium tuberculosis* se font par la méthode des proportions sur milieu solide ou sur milieu liquide.

#### **V.2.3.2. Diagnostic indirect**

Diagnostic sérologique : la sérologie n'a pas démontré totalement toute son efficacité, malgré de très nombreuses tentatives, la spécificité ne dépasse pas 96% et la sensibilité 70%.

## **VI. PROPHYLAXIE**

La prophylaxie joue un rôle capital dans la lutte contre l'épidémie de la tuberculose, elle est préconisée pour :

- Prévenir une infection tuberculeuse (prévention primaire)
- Prévenir la progression d'une infection tuberculeuse vers une maladie tuberculeuse (prévention secondaire) [40].

### **VI.1. Prophylaxie primaire**

#### **VI.1.1. Amélioration du niveau de vie et l'éducation sanitaire**

La tuberculose est une maladie de la pauvreté et des mauvaises conditions d'hygiène. Elle est donc combattue par l'élévation du niveau de vie, la lutte contre l'insalubrité et l'éducation sanitaire de la population [40, 78, 112].

#### **VI.1.2. Dépistage et traitement des sujets contagieux**

C'est le moyen de lutte le plus efficace contre la tuberculose car il réduit la transmission du bacille tuberculeux

#### **VI.1.3. Vaccination par le BCG [78, 93, 100]**

Le BCG stimule l'immunité et augmente les défenses de l'hôte.

Ce vaccin ne protège pas contre l'infection tuberculeuse mais contre la progression de la maladie.

Son effet protecteur est controversé chez l'adulte. Par contre, elle protège les jeunes enfants contre les formes graves ou disséminées telles que la miliaire et la méningite tuberculeuse.

Bien que la protection conférée par le vaccin varie considérablement selon les études (de 80% à 100%), L'OMS recommande dans les pays à forte prévalence de tuberculose, l'immunisation systématique de tous les nouveaux nés peu après leur naissance.

Les contre-indications à la vaccination par le BCG sont rares, limitées :

- aux maladies infectieuses évolutives,
- aux états d'immuno-dépression,
- à l'eczéma en poussée,
- aux maladies auto-immunes,
- à la grossesse.

## **VI.2. Prophylaxie secondaire : Chimio prophylaxie [40]**

La chimioprophylaxie consiste à traiter :

- pendant 3 mois par l'isoniazide (INH) ; un nourrisson ou un jeune enfant non vacciné par le BCG, ayant une IDR à la tuberculine négative, alors qu'une personne vivant au domicile expectore des BAAR ;
- pendant 6 mois par INH, un enfant ou un adolescent qui fait un virage asymptomatique de ses réactions cutanées à la tuberculine ;
- Pendant 2 mois par rifampicine (RMP) et pyrazinamide (PZA), ou à vie par INH, un sujet VIH positif qui à une IDR à la tuberculine supérieur à 10 mm, sans signe de tuberculose évolutive.

DEUXIEME PARTIE

TRAITEMENT DE LA

TUBERCULOSE

## **I. PRINCIPES**

Parmi les infections bactériennes, la tuberculose pose un problème thérapeutique spécifique du fait des particularités du germe responsable, en effet le *Mycobacterium tuberculosis* se caractérise par une croissance lente (temps de doublement de 20 h).

Il se présente sous trois formes principales [40, 63, 78] :

- Les bacilles extracellulaires ou intracavitaires à métabolisme actif en milieu aérobie.
- Les bacilles intracellulaires ou intramacrophagiques contre qui les antituberculeux devront posséder une bonne diffusion intracellulaire ainsi qu'une activité conservée en milieu acide.
- Les bacilles intracaséux, quiescents ou en dormance, les plus difficiles à atteindre.

Au sein de la même population bacillaire, il existe un certain pourcentage de bacilles mutants, spontanément résistants à un antibiotique donné. Cette résistance naturelle est d'autant plus importante que la colonie bacillaire est plus nombreuse [93].

Il découle de ces constatations les grands principes du traitement antituberculeux [82] :

- Une prise quotidienne unique d'antibiotique pour obtenir le pic sérique le plus élevé possible. Cette prise se fera à jeun pour faciliter leur absorption.
- Une polychimiothérapie pour éviter l'émergence de mutants résistants.
- Un traitement en deux phases ; la première courte (phase intensive) qui vise à stériliser rapidement l'expectoration, source de contamination et la seconde plus longue qui vise à stériliser définitivement les lésions et à éviter les rechutes, en atteignant les bacilles quiescents responsables de rechutes.

## II. OBJECTIFS DU TRAITEMENT [40, 78,82]

- Guérir le malade de sa tuberculose ;
- Interrompre la transmission des bacilles tuberculeux à d'autres personnes.
- Eviter l'émergence de nouveaux mutants résistants.
- Eviter les rechutes.

## III. MEDICAMENTS ANTITUBERCULEUX

### III.1. Les médicaments antituberculeux essentiels

[6, 24, 25, 40, 55, 66, 78]

Ils sont les plus efficaces et ils font partie nécessairement de tout traitement antituberculeux de courte durée. Il s'agit de :

- L'isoniazide =INH
- La rifampicine =RMP
- La streptomycine =S
- Le pyrazinamide =PZA
- L'éthambutol =EMB

#### III.1.1. Structure chimique

##### a. Isoniazide

L'isoniazide ou hydrazide de l'acide iso nicotinique est une substance chimique simple dont l'activité antibacillaire a été mise en évidence en 1952 [32, 43].

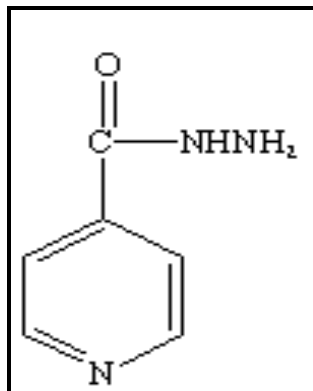
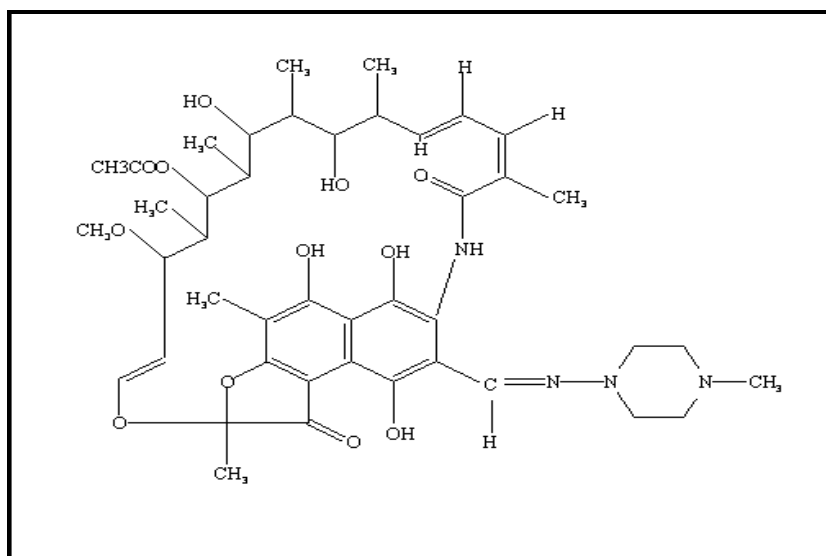


Figure 6 : Isoniazide (C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O) PM = 137,14 [45]

## b. Rifampicine

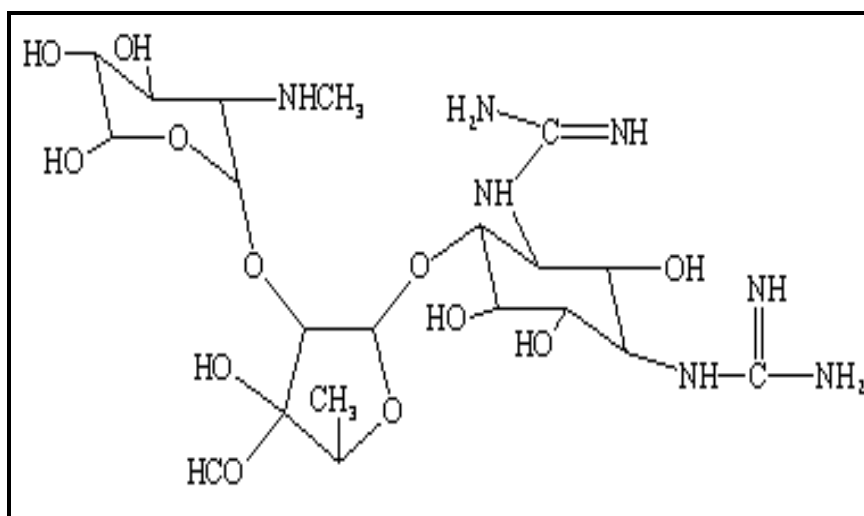
C'est un dérivé semi-synthétique de *Streptomyces mediterranei*, champignon isolé d'un échantillon de terre provenant de la côte d'azur. Il a été mis sur le marché en 1965 [43].



**Figure 7 : Rifampicine ( $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ )    PM = 822,96 [45]**

## c. Streptomycine

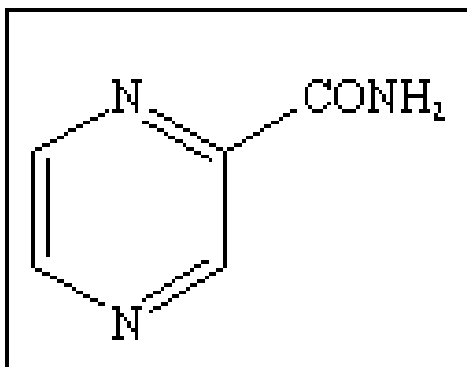
La streptomycine, est un aminoglycoside extrait d'un champignon ; *Streptomyces griseus*. C'est le premier antituberculeux découvert par WAKSMAN en 1944. [33, 39, 43].



**Figure 8 : Streptomycine ( $C_{19}H_{37}N_7O_{12}$ )    PM = 555,41 [45]**

#### d. Pyrazinamide

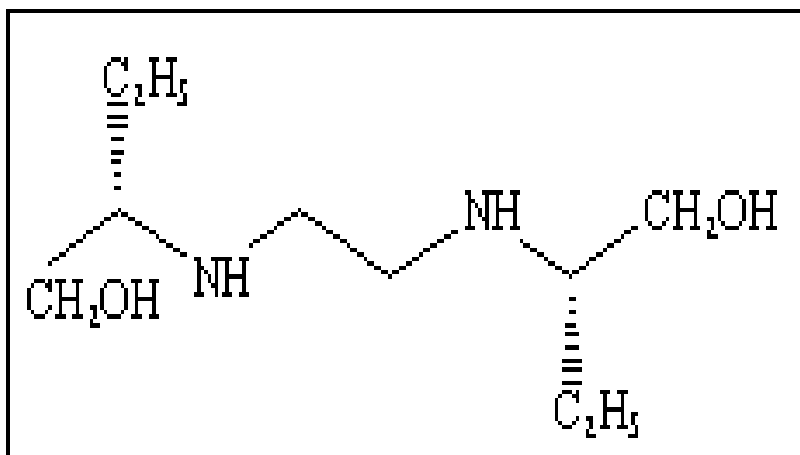
C'est un produit qui a été synthétisé par KSHNER en 1952 à partir d'une nicotinamide. Sa formule chimique est simple et proche de celle de l'INH [43].



**Figure 9 : Pyrazinamide (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O) PM = 123,11 [45]**

#### e. Ethambutol

L'EMB a été synthétisé par une équipe de chercheurs d'un laboratoire américain et mis en marché en 1961. C'est un composé dérivé de l'éthylène diamine [43].



**Figure 10 : Ethambutol (C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) PM = 277,2 [45]**

### **III.1.2. Caractères physico-chimique**

- **L'INH.** : Se présente sous forme de cristaux blancs, en aiguilles, solubles dans l'eau.
- **La RMP** : se présente comme une poudre cristalline, inodore, de couleur rouge orangée.
- **La S** : est sous forme d'une poudre jaunâtre, très soluble dans l'eau.
- **L'EMB** : est une poudre blanche, cristalline, sans odeur, très soluble dans l'eau.
- **Le PZA** : se présente sous forme de poudre blanche cristalline. Elle est soluble dans l'eau et insoluble dans les solvants organiques. La poudre doit être conservée dans des récipients hermétiques entre 15° et 30°C.

### **III.1.3. Propriétés pharmacologique [6, 24, 25, 40, 55, 66, 78]**

#### **a. L'isoniazide**

- ✓ Bactéricide, il agit sur les bacilles extracellulaires, à un moindre degré sur les bacilles intracellulaires.
- ✓ Après l'administration d'une dose thérapeutique par voie buccale :
  - L'absorption digestive est quasi complète.
  - Le pic sérique est atteint au bout de trois heures et est de l'ordre de 2 à 3 µg/ml.
  - L'INH diffuse rapidement et largement dans tous les organes grâce à son faible poids moléculaire et à son faible degré de fixation aux protéines.
  - Il traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le lait maternel.
  - Il est métabolisé dans le foie, sous l'action d'une enzyme : l'acétyl-transférase qui l'inactive en le transformant en acétyl-isoniazide.
  - La vitesse et l'importance de l'acétylation sont différentes selon les individus, qui se présentent selon deux phénotypes : les acétyleurs lents (la race blanche) et les acétyleurs rapides (la race noire et asiatique).

- La demi-vie plasmatique de l'INH est environ de 75 minutes chez les acétyleurs rapides et de 170 minutes chez les acétyleurs lents ce qui, en théorie, pourrait expliquer une inefficacité du traitement chez les premiers ou un surdosage et des effets secondaires chez les seconds.
- L'élimination de l'INH est essentiellement rénale.

## **b. La rifampicine**

- ✓ La RMP a une activité bactéricide sur
  - Les bacilles de la tuberculose : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*.
  - Les bactéries à Gram positif (Staphylococcus et Streptococcus )
  - Les bactéries à Gram négatif (*Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *haemophilus* et *brucella*).
- ✓ Elle est le seul antituberculeux actif sur toutes les populations de BK : intra et extracellulaires et notamment sur ceux contenus dans le caséum, permettant la stérilisation de la lésion tuberculeuse.
- ✓ La RMP agit en inhibant la synthèse du RNA bactérien par la formation d'un complexe très stable avec la RNA polymérase, d'où le blocage de la synthèse des protéines bactériennes.
- ✓ Après administration orale, à jeun, d'une dose thérapeutique :
  - La résorption au niveau de l'intestin est complète.
  - Le pic sérique est atteint vers la troisième heure, il est de l'ordre de 8 µg /ml après une prise de 600 mg.
  - Elle est fortement fixée par les protéines plasmatiques, essentiellement l'albumine mais aussi les gammaglobulines et les lipoprotéines. Cette liaison est cependant réversible.
  - Sa diffusion dans l'organisme est bonne.

- La RMP passe bien la barrière placentaire et elle est excrétée en faible partie dans le lait et la salive.
- Elle est métabolisée au niveau du foie où elle est partiellement transformée en désacétyl-rifampicine par une enzyme de désacétylation hépatique.
- La RMP non transformée et la désacétyl-rifampicine sont excrétées par la bile.
- La RMP libre est partiellement réabsorbée par l'intestin et elle subit aussi un cycle entéro-hépatique qui explique le maintien élevé de son taux sérique.
- La majeure partie de la désacétyl-rifampicine est éliminée dans les selles (70 à 80 %).
- L'élimination urinaire se fait à la fois sous forme désacétylée et sous forme non transformée, d'où la coloration rouge des urines.
- L'effet inducteur enzymatique de la RMP influe sur son propre métabolisme, ainsi sa demi-vie plasmatique varie au cours du traitement.

### **c. La streptomycine S**

- ✓ La S est un antibiotique à large spectre, bactéricide à pH alcalin.
- ✓ Son activité antituberculeuse porte uniquement sur les bacilles extracellulaires.
- ✓ Elle agit en inhibant la synthèse protéique bactérienne.
- ✓ De nombreux facteurs physico-chimiques conditionnent l'activité antimicrobienne de la streptomycine c'est pourquoi, elle doit être administrée par voie parentérale
- ✓ Le pic sérique est de 20 à 30 µg /ml à la troisième heure après l'administration de la dose de 20 mg/kg.

- ✓ La demi-vie est de l'ordre de 2 à 3 heures.
- ✓ Sa diffusion est bonne dans les lésions pulmonaires et pleurales mais elle est moins active dans un environnement anaérobie, ce qui explique sa moindre efficacité dans les lésions caséuses solides ou dans les ganglions tuberculeux.
- ✓ La S traverse le placenta et se retrouve dans le lait maternel.
- ✓ Sa liaison aux protéines plasmatique est faible.
- ✓ Elle est en partie transformée par le foie en métabolites inactifs.
- ✓ L'élimination se fait essentiellement par le rein et accessoirement par la bile.

#### **d) Le pyrazinamide PZA**

- ✓ L'activité du PZA est limitée à *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium africanum*.
- ✓ Il est naturellement inactif sur les autres mycobacteries.
- ✓ Sa C.M.I est de 10 à 20 mg/l.
- ✓ La diminution de la durée du traitement à 6 mois a été rendue possible grâce à son action stérilisante et à son action préventive sur l'acquisition d'une résistance à la RMP.
- ✓ Après une prise à jeun d'une dose de 25 mg/kg :
  - le PZA est totalement absorbé par l'intestin.
  - le pic sérique est obtenu vers la deuxième heure, il est de l'ordre de 40 µg/ml.

- Sa demi-vie plasmatique varie de 4 à 10 heures, avec des différences individuelles notables.
- Le PZA diffuse rapidement à tout l'organisme.
- Sa liaison aux protéines plasmatiques est pratiquement nulle.
- Le PZA est dégradé au niveau du foie où il subit l'action d'une désaminase qui le transforme en acide pyrazinoïque et en plusieurs autres métabolites dont l'acide 5-hydroxy-pyrazinoïque.
- Le PZA est en majeure partie éliminé par le rein.

#### **e. L'ethambutol EMB**

- ✓ Il est actif sur *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* et sur certaines mycobactéries atypiques.
- ✓ L'EMB agit par son action chélatrice sur les métaux bivalents tels que le Zinc et le Magnésium présents dans les systèmes enzymatiques indispensables à la synthèse protéique ; ce qui entraîne une inhibition de la croissance des mycobactéries.
- ✓ Administré per os, son absorption digestive est quasi-totale 70 à 80%.
- ✓ Le pic sérique, de l'ordre de 4 µg / ml, est obtenu 2 à 4 heures après la prise.
- ✓ L'EMB se fixe faiblement aux protéines plasmatiques.
- ✓ Sa demi-vie plasmatique est de 6 à 8 heures chez le sujet normal ; elle est plus longue chez l'insuffisant rénal.
- ✓ L'EMB diffuse bien dans les tissus de l'organisme.
- ✓ Pénètre facilement dans les hématies qui constituent un véritable lieu de stockage.

- ✓ Traverse le placenta, il n'est pas sécrété dans le lait maternel.
- ✓ Seulement 10 % du produit absorbé est transformé en métabolites inactifs par le foie.
- ✓ L'élimination de l'EMB se fait essentiellement par voie rénale et accessoirement par le foie.

### III.1.4. Présentation-Posologie :

#### III.1.4.1. Les présentations isolées

**Tableau IV :** Présentation et posologie des antituberculeux essentiels  
(Présentations isolées)

| DCI                  | Noms commerciaux                                                             | Présentation                                              | Posologie moyenne | Dose max/j |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|------------|
| Isoniazide<br>(I)    | Rimifon <sup>®</sup><br>Isoniazide <sup>®</sup>                              | Cp : 50mg<br>Cp : 150mg<br>Amp.Inj IV ou IM :<br>500mg    | 5 mg/kg/j         | 300mg      |
| Rifampicine<br>(R)   | Rifadine <sup>®</sup><br>Rimactan <sup>®</sup>                               | Gél: 150-300mg<br>Sirop: 100mg/5 ml<br>Amp.inj IV:600mg   | 10mg/kg/j         | 600mg      |
| Pyrazinamide<br>(P)  | Pirilène <sup>®</sup><br>PZA <sup>®</sup>                                    | Cp.sécable : 500mg                                        | 25mg/kg/j         | 2g         |
| Ethambutol<br>(E)    | Dexambutol <sup>®</sup><br>Myambutol <sup>®</sup><br>Ethambutol <sup>®</sup> | Dragées:250-500 mg<br>Cp : 400mg/PO<br>Amp.Inj IV: 1200mg | 15mg/kg/j         | 1.5g       |
| Streptomycine<br>(S) | Streptomycine <sup>®</sup>                                                   | Flacon à injection I.M.<br>dosé à 1g                      | 15mg/kg/j         | 1g         |

### III.1.4.2. Les associations fixes d'antituberculeux

Leur intérêt principal est d'éviter les situations de monothérapie, source majeure d'acquisition de résistance aux antituberculeux et de diminuer le nombre de comprimés à prendre quotidiennement.

Leur seul inconvénient est de ne pas permettre l'adaptation individuelle de la posologie de chaque antituberculeux.

On cite :

- ✓ **Rifater** : 120 mg Rifampicine + 150 mg Isoniazide +300 mg Pyrazinamide.
- ✓ **Rifinah** : 300 mg Rifampicine + 150 mg Isoniazide.
- ✓ **Diatébene** : 50 mg Thioacétazone +100 mg Isoniazide.

**Tableau V** : Présentation et posologie des antituberculeux  
(association à dose fixe)

| DCI   | Noms commerciaux | Présentation                                                                               | Posologie moyenne    |
|-------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| R + I | Rifinah®         | Cp. R : 300mg<br>I : 150mg<br><br>Cp.R : 150mg<br>I : 75 mg<br>Cp.R. :150 mg<br>I. :100 mg | En fonction du poids |
| R+I+P | Rifater®         | Cp. R :120mg<br>I :50mg<br>P :300 mg                                                       | En fonction du poids |

### III.1.5. Effets secondaires

Les effets secondaires surviennent généralement lors du premier trimestre du traitement.

Une posologie appropriée des médicaments en fonction du terrain, et un examen clinique, éventuellement complété par un bilan biologique, sont les moyens qui permettent de prévenir et de limiter les effets secondaires des antibacillaires.

#### III.1.5.1. Effets secondaires majeurs

**Tableau VI :** Effets secondaires majeurs et conduite à tenir

| Antibacillaires | Effets secondaires                                                                                                                                                                                                                                                   | Conduite à tenir                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Isoniazide      | Hépatite avec ou sans ictère                                                                                                                                                                                                                                         | Arrêt du traitement et transfert du malade dans un centre spécialisé pour bilan et traitement ultérieur                                                                                                            |
| Rifampicine     | <ul style="list-style-type: none"><li>- Syndrome respiratoire avec respiration sifflante, parfois associée à un état de choc</li><li>- Purpura</li><li>- Anémie hémolytique aigue</li><li>- Choc</li><li>- Insuffisance rénale aigue</li><li>- Avec anurie</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hospitalisation du malade pour des soins d'urgence</li><li>- Arrêt de la rifampicine</li><li>- Ne plus l'administrer</li></ul>                                             |
| Pyrazinamide    | Hépatite                                                                                                                                                                                                                                                             | Arrêt du pyrazinamide                                                                                                                                                                                              |
| Ethambutol      | Névrite optique rétro-bulbaire : <ul style="list-style-type: none"><li>- diminution de l'acuité visuelle</li><li>- scotome central</li><li>- dyschromatopsie</li></ul>                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"><li>- Trouble réversible si arrêt immédiat de l'ethambutol.</li><li>- Toxicité dépendante de la posologie donc bien ajuster la dose pour prévenir tout trouble visuel.</li></ul> |
| streptomycine   | Atteinte chocléo-vestibulaire<br>Avec bourdonnement d'oreille,<br>Vertige et ataxie                                                                                                                                                                                  | Arrêter la streptomycine ou ajuster sa dose, sinon l'atteinte peut devenir irréversible (ataxie et surdité)                                                                                                        |

### III.1.5.2.Effets secondaires mineurs

Les effets secondaires mineurs n'imposent pas l'arrêt de traitement ou du médicament incriminé.

**Tableau VII :** Effets secondaires mineurs et conduite à tenir

| Antibacillaires | Effets secondaires                                                                                                                                                                                                                                                             | Conduite à tenir                                                                                                                                   |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Isoniazide      | Psychose<br>Crise d'épilepsie<br>Névrite périphérique                                                                                                                                                                                                                          | Associer de la vitamine B6                                                                                                                         |
| Rifampicine     | Syndrome grippal avec :<br>- céphalée<br>- fièvre<br>- douleur osseuse<br><br>Troubles digestifs<br><br>Syndrome cutané :<br>- rougeur et /ou prurit, éruption intéressant la face et le cuir chevelu.<br>- rougeur des yeux et larmoiement.<br>- coloration rouge des urines. | Généralement bénin<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>Traitement symptomatique<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>Traitement symptomatique |
| Pyrazinamide    | Douleurs articulaires<br>Crise de goutte (par diminution d'élimination d'acide urique)                                                                                                                                                                                         | - Transitoires<br>- Traitement symptomatique :<br>Aspirine 1-2g /J pendant les repas                                                               |
| Streptomycine   | Engourdissement<br>Réaction locale au lieu d'injection.<br>Picotement autour de la bouche                                                                                                                                                                                      | Généralement bénins                                                                                                                                |

### **III.1.5.3. Les réactions d'hypersensibilité aux antibacillaires**

Tous les antibacillaires peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité.

Si celles-ci sont généralisées, le traitement doit être arrêté et le médicament responsable est identifié en introduisant le moins suspect.

### **III.1.6. Contre indications**

Les contre indications aux antituberculeux découlent de la connaissance des effets secondaires.

**Tableau VIII : Les contre indications**

| <b>Médicaments</b> | <b>Contre-indications</b>                                                                                                                                                    |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Isoniazide         | <ul style="list-style-type: none"><li>- Insuffisance hépatique sévère</li><li>- Psychose maniaco-dépressive</li></ul>                                                        |
| Rifampicine        | <ul style="list-style-type: none"><li>- Obstruction des voies biliaires</li><li>- Antécédent d'accident immuno-allergique majeur</li><li>- (choc, purpura, anémie)</li></ul> |
| Pyrazinamide       | <ul style="list-style-type: none"><li>- Insuffisance hépatique sévère</li><li>- Goutte</li></ul>                                                                             |
| Streptomycine      | <ul style="list-style-type: none"><li>- Insuffisance rénale</li><li>- Grossesse</li><li>- Myasthénie</li><li>- Atteinte auditive préexistante</li></ul>                      |
| Ethambutol         | <ul style="list-style-type: none"><li>- Insuffisance rénale</li><li>- Enfant de moins de 6 ans</li><li>- Névrite optique préexistante, quelque soit l'étiologie</li></ul>    |

### III.1.7. Interactions médicamenteuse

**Tableau IX : Les interactions médicamenteuses**

| Antibacillaires | Médicaments associés                      | Effets de l'association                                        | Mesures à prendre                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Isoniazide      | Disulfirane                               | Psychose, ataxie                                               | Ne jamais associer                                                |
|                 | Phénytoïne<br>Carbamazépine               | Augmentation du taux de<br>Phénytoïne et carbamazépine         | Ne pas associer ou<br>réajuster la dose                           |
|                 | Acide acétylsalicylique                   | Augmentation de la toxicité de<br>L'isoniazide                 | Eviter l'association<br>Prévenir le malade                        |
|                 | Ambilhar                                  | Psychose                                                       | Ne jamais associer                                                |
|                 | Perphexilline                             | Augmentation des risques toxiques                              | Ne jamais associer                                                |
|                 | Anesthésiques                             | Risque d'hépatite avec ictère                                  | Arrêter l'INH<br>15jours avant<br>l'intervention<br>chirurgicale  |
|                 | Gel d'alumine                             | Diminution de l'effet de<br>l'isoniazide                       | Ne pas associer                                                   |
|                 | Théophylline                              | Diminution de l'efficacité                                     | Augmenter la dose<br>de théophylline<br>(de20%)                   |
|                 | Vitamine B6                               | Polynévrite et convulsion                                      | Dose de vitamine<br>B6 inférieure à 50<br>mg/j<br>Eviter l'alcool |
| Rifampicine     | Anti-vitamines K                          | Diminution de l'effet anticoagulant                            | Ajuster la dose et<br>surveiller la<br>coagulation                |
|                 | Contraceptifs oraux                       | Diminution de l'effet contraceptif                             | Modifier la<br>méthode<br>contraceptive                           |
|                 | Corticoïdes                               | Diminution de l'efficacité des<br>corticoïdes                  | Augmenter la dose<br>des corticoïdes de<br>50%                    |
|                 | Digitaliques                              | Diminution de l'efficacité des<br>digitaliques                 | Augmenter la dose<br>des digitaliques de<br>50%                   |
|                 | Hypoglycémiant                            | Diminution de l'effet des<br>hypoglycémiant                    | Surveiller la<br>glycémie                                         |
|                 | Novobiocine<br>Triacétololéandomycine     | Risque d'hépatite avec ictère                                  | Ne pas associer                                                   |
|                 | Phénobarbital<br>Benzodiazépine           | Risque toxique élevé                                           | <b>Eviter</b> l'association                                       |
|                 | Probénicide                               | Augmentation de la toxicité de la<br>rifampicine               | Ne jamais associer                                                |
| Ethambutol      | Disulfiran-Perhexiline<br>Chloramphénicol | Elévation du risque de la névrite<br>optique                   | Ne jamais associer                                                |
| Streptomycine   | Aminosides                                | Accentuation de la toxicité cochléo-<br>vestibulaire et rénale | Ne pas associer                                                   |

### **III.2. Les médicaments antituberculeux de seconde intention ou antituberculeux mineurs [98]**

Ces médicaments sont moins efficaces, plus toxiques, souvent mal tolérés, ce qui en limite l'utilisation aux échecs ou rechutes avec souches résistantes aux médicaments essentiels, principalement à l'isoniazide et la rifampicine.

#### **III.2.1. Autres aminosides [24, 82]**

##### **III.2.1.1. Kanamycine et Amikacine**

Ce sont des aminosides, isolés de streptomyces. Leur effet bactéricide sur *M. tuberculosis* est très similaire in vitro et in vivo. Les résistances vis-à-vis de ces deux aminosides sont croisées.

##### **✓ Amikacine :**

C.M.I est d'environ 4 à 8 µg/ml.

Le pic sérique est 21 µg/ml après administration d'une dose de 7.5 mg/kg en intramusculaire. Et il est entre 35 et 45 µg/ml après une injection intraveineuse de 15 mg /kg.

##### **✓ Kanamycine**

Le pic sérique est atteint en 1 heure après injection par voie parentérale.

Elle diffuse bien sauf dans le liquide céphalo-rachidien.

Elle traverse le placenta, et elle n'est pas métabolisée dans l'organisme.

Son élimination est urinaire.

La Kanamycine se présente sous forme d'ampoules dosée à 1 g ou 500 mg.

Elle s'administre par voie I.M à la dose de 15 à 20 mg/kg/j.

### ✓ Effets secondaires de Kanamycine + Amikacine :

Ils sont similaires aux effets indésirables de la streptomycine. Ototoxicité, la surdité, les vertiges sont possibles, de même qu'une néphrotoxicité réversible.

#### III.2.1.2. Capréomycine

### ✓ Propriétés pharmacologiques

C'est un aminoside bactéricide isolé à partir d'un champignon *Streptomyces capreolus*.

Son effet bactéricide s'avère utile pour les malades dont les bacilles sont résistants à la streptomycine à la Kanamycine et à l'Amikacine : il n'y a pas en effet de résistance croisée avec les autres aminosides (aminoglycosides).

La posologie quotidienne est de 1 g.

### ✓ Effets indésirables

Ils sont similaires à ceux de la streptomycine et il s'agit principalement d'acouphènes et de vertiges, avec un risque moins de surdité.

Des lésions rénales peuvent survenir avec élévation sérique et urinaire de la créatinine, on a également signalé des hypokaliémies, des hypocalcémies et des hypomagnésémie.

Des réactions cutanées généralisées et des hépatites se produisent rarement.

Il arrive que des douleurs et des gonflements surviennent localement si l'injection intramusculaire n'a pas été assez profonde.

#### III.2.2. Thionamides (Ethionamides) [24]

### ✓ Propriétés pharmacologiques

Dérivé de l'acide iso-nicotinique, il a une activité bactéricide sur les mycobactéries du complexe tuberculosi mais inactive sur les mycobactéries atypiques.

Sa diffusion tissulaire est bonne et l'élimination se fait par voie rénale.

Avant l'avènement de la rifampicine, l'éthionamide était un élément de base de traitement pour les malades tuberculeux ayant des bacilles résistants à l'isoniazide et à la streptomycine.

✓ **Présentation- Posologie :**

L'éthionamide se présente en comprimé à dose de 25 mg.

Il s'administre per os à jeun, à la dose de 10 à 15 mg /kg (750mg/j)

✓ **Effets secondaires**

- Toxicité digestive importante : on observe principalement des troubles épigastriques, de l'anorexie, de nausées, un goût métallique dans la bouche, des vomissements et une hypersialorrhée.
- Hépatite, rarement grave, lorsque des lésions hépatiques importantes existent ; il y a une élévation des transaminases et un ictère accompagné de nombreux symptômes.
- Des manifestations neuropsychiques se produisent, comme des hallucinations et dépressions.
- L'hypoglycémie est rare mais dangereuse chez les diabétiques.
- La gynécomastie, les perturbations du cycle mensuel, l'acné, l'impuissance, les céphalées sont des effets secondaires rares.

### **III.2.3. Ansamycines autre que la Rifampicine [82]**

#### **III.2.3.1. La Rifabutine**

Elle a une meilleure biodisponibilité que la RMP mais avec un effet bactéricide plus faible.

Elle n'est pas utilisée en cas de résistance à la RMP, car la résistance croisée est presque totale avec la RMP.

La Rifampitine trouve son intérêt clinique dans le fait qu'il est possible de l'associer à l'indinavir (anti-protéase utilisé dans la trithérapie chez les sidéens), car contrairement à la RMP qui augmente d'une façon très nette l'activité de l'enzyme P450.

### **III.2.3.2. La Rifapentine**

A une demi-vie beaucoup plus longue que les autres ansamycines, dépassant 3 jours, mais cette drogue n'a pas été évaluée chez l'homme.

Elle pourrait avoir un intérêt dans les traitements pluri hebdomadaires de la tuberculose, mais elle est sans intérêt dans le traitement des tuberculoses à bacilles résistants à la RMP.

### **III.2.4. Acide para-aminosalicylique ou P.A.S. [24]**

Cet antibiotique de synthèse a une activité bactériostatique, il s'agit du premier antibiotique oral utilisé dans le traitement de la tuberculose.

Sa diffusion tissulaire est bonne et le produit et ses métabolites sont éliminés par voie rénale.

Il est volumineux et déplaisant à cause des troubles digestifs et des réactions d'hypersensibilité cutanée généralisée.

### **III.2.5. Cyclosérine (Térizidone) [24, 82]**

La cyclosérine a été isolé en 1956 par Harned et Kropp à partir de *Streptomyces orchidaceus*.

La térizidone est l'association de deux molécules de cyclosérine.

Ce médicament ne présente aucune résistance croisée avec d'autres antibiotiques.

Cet analogue sérique de la D-analine, qui agit en inhibant la synthèse protéique bactérienne, possède un large spectre antibactérien.

La cyclosérine est bien résorbée par le tractus gastro-intestinal.

Le pic sérique atteint 20mg/l en deux heures.

Elle diffuse remarquablement dans tout l'organisme en raison de sa grande solubilité et de son faible poids moléculaire.

L'élimination se fait par voie urinaire sous forme active, ce qui contre indique ce produit chez l'insuffisant rénal.

Les effets secondaires limitent son emploi du fait du risque de convulsions ou d'épisodes psychotiques pouvant amener à des conduites autolytiques.

Elles comprennent des vertiges, des difficultés d'élocution, des convulsions, des céphalées, des tremblements, de l'insomnie, des états confusionnels et une altération du comportement. Le suicide étant le risque le plus grave ; il faut surveiller attentivement l'humeur du malade.

### **III.2.6. Fluoroquinolones [59, 80]**

- Sparfloxacin
- Ofloxacin
- Ciprofloxacin
- Levofloxacin
- Moxifloxacin

Les fluoroquinolones les plus récents possèdent une activité notable sur *Mycobacterium tuberculosis*.

Plusieurs d'entre elles ont une activité antituberculeuse aussi importante que les antituberculeux de première ligne.

Plusieurs molécules de la famille des fluoroquinolones sont aujourd'hui employées avec succès dans le traitement des tuberculoses à bacilles résistants.

### **III.2.6.1. Les propriétés pharmacologiques :**

Ce sont des antibiotiques bactéricides.

La ciprofloxacine, l'ofloxacine, sparfloxacine et plus récemment le lévofloxacine ont un profil d'activité favorable.

Il n'y a pas de résistance croisée avec d'autres antituberculeux, mais la résistance croisée est totale entre l'ofloxacine et la ciprofloxacine et la lévofloxacine.

Leur pic sérique est de l'ordre de 403 µg/ml pour la ciprofloxacine, entre 4 et 6 µg/ml pour l'ofloxacine.

La C.M.I est de l'ordre de 1 µg/ml pour la plupart des souches.

Une bonne diffusion intracellulaire : ce qui leur confère un pouvoir bactéricide dans les macrophages.

### **III.2.6.2. Les effets indésirables :**

La tolérance est globalement bonne.

Les effets indésirables rapportés sont : symptômes digestives, des phénomènes d'hypersensibilité, des atteintes tendineuses, des troubles du système nerveux central : vertiges, des céphalées, des changements d'humeur et rarement des convulsions.

### **III.2.7. Thioacétazone (Thiosemicarbazone ou Tb1) [82]**

C'est un antituberculeux bactériostatique. En raison de son faible coût et de sa disponibilité il est largement utilisé dans les pays en voie de développement en association dans un même comprimé avec l'isoniazide.

Sa C.M.I varie de 0.4 à 0.6 µg/ml.

Lorsqu'elle est administrée par voie orale à la dose de 150 mg/j chez l'adulte, son excrétion se fait dans les urines.

L'O.M.S met en garde contre son utilisation chez les patients infectés par le VIH à cause des épidermolyses graves survenues lors de son utilisation.

#### **IV. SCHEMAS THERAPEUTIQUES**

Il n'existe pas de protocole thérapeutique universel du traitement de la tuberculose ayant prouvé sa supériorité sur tous les autres. Les régimes de traitement vont donc légèrement différer selon les pays, le profil de résistance et les coûts des soins.

Au Sénégal, le programme national de lutte contre la tuberculose (PNT) est basée sur la stratégie DOTS (Directly Observed Treatment short course). Cette stratégie soutenue par l'OMS, a été élaborée à partir de l'expérience acquise par l'UICMR et ses partenaires. Son but est :

- obtenir une bonne observance du traitement
- un traitement court complet
- éviter les échecs, les perdus de vue, les arrêts du traitement.

Actuellement 5 antituberculeux sont utilisés :

- L'isoniazide ou INH (H)
- La rifampicine (R)
- La pyrazinamide (Z)
- La streptomycine (S)
- L'ethambutol (E)

Certains de ces antituberculeux sont utilisés sous forme combinée en association fixe. Il s'agit des formes suivantes :

- Association (RH) 150/75 mg
- Association (EH) 400/150 mg

## **IV.1. Protocoles thérapeutiques recommandés par le PNT**

### **IV.1.1. Protocole de traitement des nouveaux cas**

On appelle nouveau cas (N), tout cas de tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive n'ayant jamais été traité antérieurement pendant plus d'un mois

#### **a. Nouveaux cas âgés de plus de 10 ans : (2RHEZ/6EH)**

##### **✓ La phase intensive**

Elle dure 2 mois et associe 4 antituberculeux :

- la rifampicine,
- l'isoniazide,
- le pyrazinamide et
- l'éthambutol.

L'isoniazide et la rifampicine sont donnés sous forme d'association fixe.

##### **✓ La phase de consolidation**

A la fin du deuxième mois, un premier contrôle de bacilloscopie est pratiqué.

- Si la bacilloscopie est négative : le traitement repose sur l'isoniazide et l'éthambutol pendant les 6 mois suivants.
- Si la bacilloscopie est positive : la phase initiale intensive est prolongée pendant 30 jours, et à la fin de cette prolongation, un autre frottis est pratiqué, et quel que soit le résultat, la phase de consolidation démarre avec une surveillance étroite du patient.
- La posologie quotidienne est fonction du poids du patient.

#### **b. Nouveaux cas âgés de moins de 10 ans (2RHZ/4RH),**

La phase intensive dure 2 mois et la phase de consolidation dure 4 mois seulement. On n'utilise pas l'éthambutol à cause des risques de toxicité oculaire, il est remplacé par la rifampicine.

La posologie quotidienne est fonction du poids de l'enfant.

#### **IV.1.2. Protocole de retraitement : (2SRHZE/6RHZE)**

Sont sujets a ce protocole les cas suivants :

- Les rechutes : il s'agit de patients dont la bacilloscopie reste toujours positive à l'issue d'un traitement complet , et ont été déclarés « guéris » pour les TPM+ ou « traitement terminé » pour les autres formes (TPM-, TEP) ;
- Les échecs de traitement : il s'agit de patients en traitement dont les frottis sont positifs au 5eme mois, ou plus tard au cours du traitement ;
- Les reprises de traitement (REP) : il s'agit de patients qui ont interrompu leur traitement pendant plus de deux mois consécutifs et qui se présentent à nouveau au centre de soin avec des frottis positifs.

La streptomycine est utilisée, dans ce cas, pendant les deux premiers mois, les posologies sont données en fonction du poids.

## V. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT [63]

Elle passe par :

✓ **Le bilan préthérapeutique** : recherchant l'existence de tares viscérales pouvant exposer à une intolérance aux antituberculeux :

- une numération de la formule sanguine ;
- un dosage de l'urée et de la créatinémie ;
- un dosage de l'uricémie ;
- un dosage des transaminases ;
- un audiogramme ;
- une étude du champ visuel;
- une étude de la vision des couleurs.

✓ **La recherche des complications liées au traitement** :

- les manifestations d'intolérance mineure : prurit, arthralgie, etc....,
- les réactions graves aux médicaments, surtout les hépatites toxiques

✓ **La surveillance de l'efficacité du traitement**

- **cliniquement** avec une :
  - baisse de la température en général en une dizaine de jours ;
  - reprise de l'appétit et du poids ;
  - diminution des symptômes respiratoires surtout la toux.
- **biologiquement** : par le bilan inflammatoire (vitesse de sédimentation)
- **radiologiquement** : avec une régression des images radiologiques ; les examens radiologiques sont utiles seulement au début du traitement, à la fin de celui-ci et en cas de suspicion d'une complication.
- **bactériologiquement** : avec un contrôle bacilloscopique en cours et à la fin du traitement, associé à une culture.

La persistance d'une bacilloscopie et/ou d'une culture positive au troisième mois doit faire chercher une mauvaise observance du traitement, une erreur de prescription, une résistance du bacille aux antituberculeux

✓ **La surveillance de l'observance du traitement :**

Le manque d'adhésion du malade est la première cause des échecs du traitement [82]. Il est en partie responsable de l'émergence de souches bacillaires résistantes aux antituberculeux.

Il convient de rechercher systématiquement une prise inadaptée du traitement antituberculeux par l'interrogatoire et des examens simples (coloration des urines, uricémie, dosage sérique des antituberculeux).

Une relation médecin-malade de qualité est primordiale pour sensibiliser le patient vis-à-vis de la gravité de sa maladie, et pour identifier les obstacles (culturels, financier, effets secondaires des médicaments incompréhension du traitement, absence d'environnement structuré) à la bonne observance du traitement et pouvoir y remédier.

## **VI. TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES [6]**

### **V.1. Place de la corticothérapie dans le traitement de la tuberculose**

En dehors de la chimiothérapie nécessaire dans tous les cas de tuberculose, un traitement additif est indiqué pour certaines localisations.

En revanche une corticothérapie adjuvante à la dose de 0,5 mg/kg/jour est prescrite pendant 3 à 6 semaines dans les cas suivants :

Dans les tuberculoses exsudatives, afin de diminuer rapidement les phénomènes inflammatoires qui sont à l'origine des séquelles fibreuses et de complications fonctionnels parfois sévère (péricardite constrictive, cloisonnement méningé). Dans la méningite tuberculeuse la corticothérapie a un effet favorable sur les troubles de la conscience et les troubles neurologiques.

Dans la primo-infection, en cas d'adénopathie médiastinale volumineuse ou lorsque l'adénopathie, comprimant une grosse bronche, a entraîné un trouble de ventilation, afin d'éviter l'atélectasie d'un lobe pulmonaire.

Dans les tuberculoses urinaires, afin d'éviter les sténoses urétérales et dans les tuberculoses génitales ou urogénitales chez la femme afin d'éviter les synéchies source de stérilité.

Dans le cas de laryngite tuberculeuse entraînant une obstruction des voies aériennes.

L'association d'une séropositivité VIH, malgré l'effet immunosuppresseur des corticoïdes, n'est pas une contre-indication à leur prescription dans ces cas précis.

### **V.2. Traitements locaux médicaux ou chirurgicaux**

Certaines tuberculoses extra-pulmonaires doivent avoir un traitement supplémentaire local :

- Ponction évacuatrice en cas de pleurésie.
- Drainage pleural en cas de pleurésie purulente ou en cas d'épanchement mixte.
- Traitement orthopédique en cas de tuberculose des grosses articulations : immobilisation plâtrée, arthrodèse.
- Une intervention chirurgicale est rarement indiquée, réservée à des cas particuliers tel que :
  - Persistance d'une masse résiduelle malgré un traitement médical bien conduit.
  - Intolérance au traitement médical.

**TROISIEME PARTIE :**  
**DEVELOPPEMENT DE LA**  
**RESISTANCE AUX**  
**ANTITUBERCULEUX**

## **I. DEFINITION [37, 79]**

### **I.1. La résistance bactérienne**

Une souche bactérienne est dite résistante, lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique plus élevée que celle capable d'inhiber la majorité des autres souches de la même espèce et que cette concentration soit compatible avec les concentrations que l'on peut atteindre in vivo.

### **I.2. La résistance acquise (secondaire)**

Toute population suffisamment importante de *M.tuberculosis* contient avant tout contact avec un antituberculeux quelques rares bacilles qui sont des mutants résistants. L'utilisation à dose efficace de cet antituberculeux entraîne la destruction des bacilles sensibles, mais sélectionne les bacilles résistants. Après une certaine durée de traitement, les bacilles résistants se sont multipliés et la totalité de la population bacillaire est devenue résistante. C'est la résistance acquise ou secondaire.

Cela explique pourquoi dans le traitement de la tuberculose il est obligatoire d'associer plusieurs antibiotiques. On évite ainsi la sélection des mutants résistants.

### **I.3. La résistance primaire**

Les malades porteurs de bacilles ayant une résistance acquise peuvent transmettre leurs bacilles résistants à des sujets qui feront une tuberculose à bacilles d'emblée résistants aux antibiotiques. C'est la résistance primaire.

#### **I.4. Résistance initiale**

Quand il s'agit d'une résistance aux médicaments observée chez des patients qui nient toute chimiothérapie antérieure mais chez qui il est impossible de vérifier les antécédents de prise de médicaments.

En réalité, il s'agit d'une résistance primaire vraie et dans une certaine mesure, d'une résistance acquise non divulguée.

#### **I.5. La multirésistance**

Les bacilles multirésistants sont des bacilles qui résistent au moins à l'isoniazide et à la rifampicine, les deux principaux médicaments antituberculeux.

La tuberculose à bacilles multirésistants est actuellement la forme la plus grave de la résistance bactérienne en tuberculose. C'est pourquoi elle est grande source de préoccupation pour la lutte antituberculeuse dans de nombreux pays.

## **II. EPIDEMIOLOGIE**

### **II.1.Situation dans le monde**

Les spécialistes des maladies infectieuses de l'OMS estiment que 300 000 nouveaux cas de TB-MR se déclarent chaque année dans le monde. De nouvelles informations permettent d'affirmer que les souches résistantes le deviennent de plus en plus et qu'elles ne réagissent pas aux traitements actuels. Désormais, 79 % des cas de TB-MR sont dus à des « super souches », qui résistent à au moins trois des quatre principaux médicaments utilisés pour traiter la tuberculose [104].

Certaines régions du monde sont considérées comme des « points chauds » pour la tuberculose MDR. Ce sont l'Estonie, la province du Henan (Chine), la Lettonie, la province d'Ivanova et celle de Tomsk dans la Fédération de Russie et la République islamique d'Iran [104].

Les nouvelles données publiées en 2004 confirment que la pharmacorésistance de la tuberculose se concentre dans certaines régions de la communauté des états indépendants. Avec jusqu'à 14% des nouveaux patients présentant une pharmacorésistance, l'Estonie, certaines zones de la fédération de Russie, le Kazakhstan, la Lettonie, la Lituanie et l'Ouzbékistan sont six des dix régions préoccupantes dans le monde [104].

Dans les pays où les programmes de lutte antituberculeuse ont été peu développés ou peu à peu abandonnés. Les données de l'OMS (1994-1997) montrent que la situation est particulièrement préoccupante en Inde, en Europe de l'est et dans plusieurs pays d'Amérique du sud puisque la prévalence de la multirésistance dans ces pays est comprise entre 8 et 22 % [109].

Dans certaines régions de Russie, la prévalence de la multirésistance au sein des cas de tuberculose atteint 26 % chez les sujets ayant déjà été traités, et 9% chez ceux ne l'ayant jamais été ; ces proportions sont respectivement de 23% et 1% en Sierra Leone et 3% au Pérou [50].

## **II.2. Situation en Europe**

En France en 2001, la résistance primaire à l'isoniazide, était de 3.8 %. La résistance secondaire était de 9.8 %. En ce qui concerne la rifampicine, la résistance primaire était de 1.04 % et la résistance secondaire était de 4.9%. La multirésistance en 2000, était évaluée à 0.9% [23], Elle touche majoritairement des hommes jeunes nés à l'étranger [133].

En Europe, la multirésistance est plus élevée dans les régions où l'incidence de la tuberculose est plus forte, sa prévalence est de 8 à 14 % dans les pays Baltes, alors qu'elle est de 0.6% sur l'ensemble de l'Europe centrale et de l'Ouest [51].

## **II.3. Situation au Canada**

Au Canada, une enquête nationale réalisée en 1993-1994 a permis d'établir que 8,7 % des cas étaient résistants à au moins un des antituberculeux courants et que 0,6 % étaient des cas de tuberculose multirésistante. Plus récemment, un système national de surveillance en laboratoire a déterminé que 11.8 % de tous les isolats soumis en 1998 étaient résistants à au moins un des antituberculeux de première ligne et que 1,2 % étaient multirésistants [120].

En 2000 les laboratoires participants du Canada ont déclaré les résultats des épreuves de sensibilité effectués sur 1464 isolats : 164 (11.2%) étaient résistants à un ou plusieurs antituberculeux de première ligne, la résistance à l'INH est la plus fréquente (7,4%), un total de 14 isolats (1%) présente une multirésistance dont 5 isolats affichaient une résistance à 4 ou 5 antituberculeux de première ligne [121].

D'après le dernier rapport de surveillance de résistance aux antituberculeux que mènent l'OMS et l'UICMR le taux de résistance médiane à l'ensemble des antituberculeux s'établit à 11.1% dans les participants (au lieu de 11.2 % au Canada) et le taux de multirésistance médian à 1.8% (au lieu de 1.0 % au Canada) [121].

#### **II.4. Situation en Afrique**

A Djibouti, La tuberculose est une cause majeure de mortalité. Au cours d'une enquête prospective réalisée de janvier à mars 1999.

Les résultats de la résistance initiale étaient les suivants :

- taux global (un ou plusieurs antituberculeux): 18 (21,2 %);
- isoniazide (H): 6 (7,1 %);
- rifampicine (R): 3 (3,5 %);
- éthambutol (E): 1 (1,2 %);
- streptomycine (S): 13 (15,3 %);
- pyrazinamide (Z): 1 (1,2 %);
- multirésistance: 2 (2,4 %).

Quant à la résistance acquise, les résultats étaient les suivants:

- H : 3 (33 %) ;
- R : 2 (22 %) ;
- S : 2 (22 %) ;
- E : 0 ; Z : 0 ;
- multirésistance: 1 (11 %) [86].

Au Maroc, le taux de résistance primaire est de 8.6, le taux de multirésistance est de 2.2% et le nombre de cas chroniques est de 100 à 120 par an, soit 0.4%.La prévalence de la tuberculose multirésistante chez les tuberculeux chroniques est de 75.2% [77].

En Algérie, en 2002, la prévalence de la résistance primaire chez les nouveaux cas est de 5,9% et le taux de la multirésistance dans cette catégorie de malades est de 1,4% [22].

### **III. CAUSES DE LA PHARMACORESISTANCE**

#### **III.1. Mauvaise observance du traitement et Suivi insuffisant des malades [48, 101]**

L'observance est la disposition du patient à suivre les prescriptions médicales nécessaires à la maîtrise individuelle et collective de la maladie.

La mauvaise observance, contribue de manière importante à un faible taux de guérison pouvant aboutir à des malades porteurs d'une tuberculose chronique et qui continuent non seulement à transmettre l'infection mais aussi contribuent au développement de souches résistantes de bacilles tuberculeux.

Une fois que les symptômes s'estompent, certains malades éprouvent des difficultés à poursuivre le traitement suite à plusieurs raisons, notamment :

- La longue durée du traitement
- La mauvaise supervision du traitement et la mauvaise information des patients.
- Les problèmes d'approvisionnement en médicaments.
- Les problèmes de distance entre le domicile du patient et le centre de santé.
- L'accueil des patients : l'attente, la faible motivation des soignants
- Le coût indirect : transport, nourriture...
- l'intolérance aux médicaments, l'Ennui, la dépression et le désespoir parfois.

#### **III.2. Erreurs médicales et inscription incorrectes de schémas thérapeutiques [127]**

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

### **III.3. Erreurs de la gestion et de l'approvisionnement [127]**

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

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

### **III.4. Infection par le VIH [104]**

Le VIH et la tuberculose forment une association mortelle, chacun amplifiant l'impact de l'autre. Le VIH affaiblit le système immunitaire. Parmi les sujets infectés par le bacille, la probabilité de la tuberculose est beaucoup plus importante chez les VIH-positifs que chez les VIH-négatifs. La tuberculose est la principale cause de décès chez les VIH-positifs.

Elle provoque près d'un tiers des décès dus au sida dans le monde, 40 % des décès dus au sida en Afrique et en Asie. En Afrique, le VIH est le déterminant le plus important de l'incidence accrue de la tuberculose ces dix dernières années.

La pandémie d'infection à VIH est venue également amplifier le phénomène de sélection des souches mutantes. Une souche ne présentant qu'une seule mutation peut être rapidement transmise à un deuxième individu qui va sélectionner une mutation sur un deuxième antibiotique. Des souches résistantes à plus de cinq antibiotiques ont ainsi pu être sélectionnées.

Les plus forts taux de prévalence de la TB-MR coïncident avec les taux de croissance les plus élevés du monde pour l'infection à VIH en Europe de l'Est et en Asie centrale. Le Programme des Nations Unies pour le développement a signalé récemment que plus de 1,5 million de personnes étaient séropositives dans cette zone, contre seulement 30 000 en 1995. La défaillance du système

immunitaire provoquée par le VIH multiplie la probabilité de contracter toutes les formes de tuberculose.

De récentes enquêtes en Chine, où l'on observe aussi un développement de l'infection à VIH, ont établi la présence de zones préoccupantes pour la TB-MR. On a ainsi découvert que, dans deux provinces, environ un nouveau patient sur dix était positif pour la TB-MR. Les auteurs du rapport sur cette enquête craignent que l'on ne retrouve ailleurs des taux similaires de résistance, l'enquête n'ayant porté que sur 6 des 23 provinces du pays.

## **IV. MECANISMES DE LA RESISTANCE DES MYCOBACTERIES**

### **IV.1. Acquisition de la résistance**

Dès le début de l'utilisation de la streptomycine (1944), premier antibiotique actif sur *M.tuberculosis*, on s'est aperçu que la sélection de mutants résistants au cours du traitement de la tuberculose était une cause majeure d'échec du traitement et qu'elle ne pouvait être empêchée qu'en associant au moins deux antibiotiques actifs. C'est le principe de la polychimiothérapie qui est donc devenue de règle dans le traitement de la tuberculose.

Cette sélection de mutants résistants s'est répétée lors de la première utilisation de chaque nouvel antituberculeux en monothérapie [26].

La résistance acquise aux antibiotiques chez les mycobactéries est toujours liée à des mutations des gènes chromosomiques et n'est pas transférable d'une souche à l'autre. Il n'a pas été décrit de plasmides ou de transposons de résistance. Chez les souches résistantes à plusieurs antibiotiques, il est clair que chacune des résistances est acquise indépendamment des autres, le plus souvent de façon successive en fonction des antibiotiques utilisés pour le traitement.

Ces mutations ont lieu soit dans les gènes de structure de la cible de l'antibiotique ce qui entraîne une diminution de l'affinité de la cible pour l'antibiotique (rifampicine, fluoroquinolones, aminosides, éthambutol), soit dans le gène codant une enzyme dite activatrice car transformant l'antibiotique en une substance active (isoniazide, pyrazinamide).

La fréquence de ces mutations est appréciée par la proportion de mutants résistants au sein d'une population bactérienne sensible. Cette proportion pour les souches dites « normales » ou « sauvages » varie de  $10^{-5}$  pour l'isoniazide à  $10^{-8}$  pour la rifampicine et l'ofloxacin.

Cela veut dire qu'au sein d'une caverne tuberculeuse qui contient  $10^8$  bacilles, il y a, avant traitement, 100 à 1000 bacilles résistants à l'isoniazide, 100 résistants à la streptomycine, et un résistant à la rifampicine. La survenue de chaque mutation étant indépendante, la proportion de double mutant est égale au produit des proportions de chaque mutant pris isolément soit  $10^{-6} \cdot 10^{-7} = 10^{-13}$ , ce qui en fait un événement très peu probable. C'est pourquoi l'association de deux antibiotiques, la streptomycine et l'isoniazide, l'isoniazide et la rifampicine empêche la sélection des mutants résistants à l'un comme l'autre.

## **IV.2. Mécanismes de résistance aux antituberculeux**

### **IV.2.1. Rifampicine**

#### **✓ Mode d'action :**

La rifampicine et les autres rifamycines (rifabutine, rifapentine) empêchent l'initiation de la transcription en se fixant sur la sous-unité  $\beta$  de l'ARN polymérase [13].

#### **✓ Mécanisme de résistance :**

La résistance est due à des mutations ponctuelles dans le gène *rpoB*, codant pour la sous-unité  $\beta$ , au niveau d'un domaine relativement restreint qui s'étend du codon 507 au codon 533. Les plus fréquentes étant la mutation du codon sérine 531 (Ser→Leu), et celle du codon histidine 526 (His→Tyr, asp, Arg ou autre). Ces mutations sont associées à un haut niveau de résistance à la rifampicine.

Des délétions ou des insertions ont été aussi observées.

Ces mutations entraînent des modifications de la structure primaire de la sous-unité  $\beta$  de l'enzyme qui diminuent la fixation ou l'accessibilité de la rifampicine à son site [69, 70].

### IV.2.2. Isoniazide

#### ✓ Mode d'action :

L'isoniazide inhibe la synthèse des acides mycoliques, composants majeurs de la paroi des mycobactéries, et favorise la formation de radicaux libres toxiques pour la cellule bactérienne.

#### ✓ Mécanisme de résistance :

Plusieurs gènes sont impliqués dans la résistance à l'isoniazide :

- **le gène KatG** : ce gène code une catalase-peroxydase indispensable à l'activité de l'isoniazide dans la bactérie. La mise en évidence des mutations ponctuelles du gène KatG, en particulier des codons 275 et 315, ainsi que des délétions partielles voire complètes de ce gène permet d'expliquer 50% des cas de résistance. Ces anomalies au niveau de KatG entraînent une résistance élevée à l'isoniazide [4].
- **le gène inhA** : ce gène code une réductase liant le NADH, l'énoyl acyl carrier protein reductase, enzyme impliqué dans l'élongation des acides gras et dans la biosynthèse des acides mycoliques. Les mutations sont retrouvées dans une région régulatrice du gène inhA entraînant une surexpression de l'enzyme.  
La résistance à l'isoniazide par mutation du gène inhA se traduit par un bas niveau de résistance et est croisée avec la résistance à l'éthionamide, antituberculeux de structure proche. Ce gène est impliqué dans 10 à 30% des résistances à l'isoniazide [12].
- **le gène ahpC** : ce gène code un hydroperoxyde réductase et son expression est régulée de manière positive par le produit du gène oxyR. Ces deux gènes jouent un rôle important dans la défense des bactéries vis-à-vis du stress oxydatif.

Des mutations portant sur ce gène, ont été observées chez environ 15% des souches résistantes à l'isoniazide.

Il a été suggéré que ces mutations compenseraient la perte de l'activité catalase-peroxydase chez les souches mutantes KatG, mais ne seraient pas directement impliquées dans la résistance à l'isoniazide [71].

- Plus récemment, des mutations dans un 4<sup>ème</sup> gène, **ndh** codant la NADH déshydrogénase ont été observées chez huit souches résistantes à l'isoniazide (10% des souches étudiées dans l'étude) qui étaient exemptes de mutations dans les autres gènes [89].
- D'autres gènes pourraient également jouer un rôle dans la résistance à l'isoniazide, en particulier le gène KasA qui code une  $\beta$  –kétacyl ACP réductase, enzyme impliquée dans la synthèse des acides mycoliques, dans lequel des mutations ponctuelles ont été décrites chez des souches résistantes à l'isoniazide [67]. Le rôle de ce gène dans la résistance à l'isoniazide n'est pas clairement établi puisque des mutations ont été également rapportées chez des souches de M.tuberculosis sensibles [88].
- Néanmoins, il reste encore près de 20% des souches isoniazide résistantes pour lesquelles aucun mécanisme n'a été identifié.

#### **IV.2.3. Streptomycine**

##### **✓ Mode d'action :**

La streptomycine comme les aminosides, agit sur les ribosomes. Sa cible est la sous-unité 30 S du ribosome qui comporte l'ARN ribosomal 16S et la protéine ribosomale S12. Après interaction avec la protéine S12, la streptomycine se lie à l'ARN 16S et empêche la synthèse protéique.

✓ **Mécanisme de résistance :**

La résistance à la streptomycine intervient par mutations ponctuelles soit sur :

- Le gène *rpsL* codant pour la protéine ribosomale S12.
- Le gène *rrs* codant pour l'ARN 16S.

Ces deux mécanismes de résistances semblent expliquer 2/3 des résistances observées, il reste donc 1/3 de souches pour lesquelles le mécanisme de résistance à la streptomycine n'est pas élucidé.

#### **IV.2.4. Pyrazinamide**

✓ **Mode d'action :**

La pyrazinamide agit après action d'une enzyme ayant une activité amidase, la pyrazinamidase qui le transforme en un composé bactéricide : l'acide parazinoïque.

La pyrazinamide agit en milieu acide (pH optimal à 5.6)

✓ **Mécanisme de résistance :**

La résistance au pyrazinamide peut être expliquée par des mutations sur le gène *pncA* codant la pyrazinamidase. Cependant, 10 à 30 % des souches résistantes au pyrazinamide ne présentent pas de mutations sur ce gène, ce qui suggère l'existence d'autres mécanismes de résistance [30]

#### **IV.2.5. Ethambutol**

✓ **Mode d'action :**

L'éthambutol agit en inhibant la synthèse des acides mycoliques par inhibition d'une enzyme arabinosyl-transférase, qui joue un rôle primordial dans la synthèse de l'arabinogalactane, l'élément de base de la paroi des mycobactéries [30].

#### ✓ **Mécanisme de résistance :**

La résistance à l'ethambutol chez *M.tuberculosis* est liée à des mutations au niveau du gène *embB*, qui appartient à un opéron *emb CBA* d'une taille de 10 kb. Des mutations du gène *embB* ont été observées chez 2/3 des souches de *M.tuberculosis* résistantes à l'ethambutol [124]. La majorité des mutations (50% des souches résistantes environ) concerne le codon méthionine 306 (changement en isoleucine, en leucine ou en valine) [118, 124]. Les autres mutations concernent les codons phénylalanines 330 (phe → val) ou thréonine 630 (thr → ile) ou sont situées en amont de l'opéron *embCBA* [117]. Chez 30% des souches, il n'y a pas de mutation et le niveau de résistance était faible.

### **IV.2.6. Ethionamide**

#### ✓ **Mode d'action**

Il semble agir au niveau de la paroi des cellules mycobactériennes en inhibant la synthèse des acides mycoliques.

Il entraînerait aussi la perte de l'acido-résistance.

#### ✓ **Mécanisme de résistance**

Des mutations au niveau du gène *inhA* confèrent une résistance faible à l'INH et une résistance à l'ETA [12].

### **IV.2.7. Fluoroquinolones**

#### ✓ **Mode d'action :**

Les fluoroquinolones n'appartiennent pas aux antituberculeux de première intention, mais sont de plus en plus employées dans le cas de tuberculose résistante.

La cible principale est l'ADN gyrase, topo-isomerase composée de deux sous-unités A et B, codées respectivement par les gènes *gyrA* et *gyrB*.

✓ **Mécanisme de résistance :**

La résistance à haut niveau est due principalement à des mutations autour du codon 90 du gyrA.

Les mutations sur gyrB, responsables d'un bas niveau de résistance, sont beaucoup plus rares.

**Tableau X :** Cibles moléculaires impliquées dans la résistance aux antituberculeux

| <b>Antituberculeux</b> | <b>Cibles</b>                                                                                          | <b>Gène(s)</b>                                                   | <b>Anomalies impliquées dans la résistance</b>                                                                            |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rifampicine</b>     | -Sous-unité b de l'ARN polymerase                                                                      | -rpo B (99%)                                                     | - Mutations faux-sens : (93%): codons 511 à 533.<br>- Délétions (4%)<br>- Insertion (3%)                                  |
| <b>Isoniazide</b>      | -Catalase peroxydase<br><br>-Enoyl acyl carrier protein reductase<br><br>-Alkylhydroperoxide reductase | -KatG (60%)<br><br>-inhA (10 à 20%)<br><br>-ahpC<br>KasA<br>oxyR | -Mutations faux-sens : Codons 315 ou 463<br>-Délétions (plus rares)<br>-Mutations codon 94/95<br><br>-Mutations promoteur |
| <b>Ethambutol</b>      | -Arabinogalactase                                                                                      | -embA, embB                                                      | -Mutation enbB(70%) : Met 306                                                                                             |
| <b>Pyrazinamide</b>    | -Pyrazinamidase                                                                                        | -PncA                                                            | -Mutations<br>-Délétions<br>-Insertions                                                                                   |
| <b>Streptomycine</b>   | -Proteine ribosomale S12<br>-ARNr 16S                                                                  | -rpsL<br><br>-rrs                                                | -Mutations faux-sens (70%) : codons 43 ou 88<br>-Mutations en 491, 512, 516 ou 903                                        |

Les pourcentages correspondent à la proportion de souches résistantes, ayant une mutation dans le gène.

## **V. METHODES D'ETUDE DE LA SENSIBILITE AUX ANTITUBERCULEUX**

L'émergence de la résistance aux antituberculeux explique le recours aux épreuves de sensibilité. Il existe deux méthodes, méthodes phénotypiques et méthodes génotypiques.

### **V.1. Méthodes phénotypiques**

C'est la méthode recommandée, elle consiste à mesurer la proportion des mutants résistants aux antibiotiques présents dans la souche analysée. La détermination peut se réaliser sur milieu de culture solide mais aussi en milieu liquide.

#### **V.1.1. Antibiogramme en milieu solide de Löwenstein-jensen : [92]**

C'est la méthode de référence, elle consiste à ensemencer des tubes de milieux solides contenant des dilutions de souches à tester avec antibiotiques et des milieux témoins sans antibiotiques. On dénombre les colonies qui ont poussé en présence d'antibiotiques et sur les témoins.

Le rapport des premiers aux secondes permet de définir la proportion des mutants résistants. Cette proportion est confrontée à la proportion critique qui est de 1% pour l'isoniazide, la rifampicine, l'ethambutol et la streptomycine. Si la proportion calculée est inférieure à 1 %, la souche est dite sensible, si elle supérieure elle est considérée comme résistante. La proportion critique est de 10% pour le pyrazinamide. Cette technique permet d'obtenir un résultat en 4 à 6 semaines.

#### **V.1.2. Antibiogramme en milieu liquide :**

Cette technique permet un gain de temps, on distingue :

### ✓ **Méthode BACTEC [92]**

C'est une méthode radiométrique, elle permet l'obtention des résultats dans 4 à 10 jour en utilisant un principe identique à la méthode en milieu solide, mais plutôt que de dénombrer des colonies sur milieux solides, on évalue le dégagement de  $^{14}\text{CO}_2$ , indirectement lié à un index de croissance, en présence ou en absence d'antibiotique.

### ✓ **Système MGIT (mycobacteria growt indicator tube) [92]**

Elle repose sur l'ensemencement de tubes contenant des concentrations critiques des différents antituberculeux et des tubes témoins. Le milieu de culture utilisé dans les tubes est un liquide garni d'un sel de ruthénium, cette substance a la propriété d'émettre une fluorescence d'autant plus intense que la pression d'oxygène est plus faible. La multiplication de *M.tuberculosis* entraînant la consommation d'oxygène, l'augmentation de la fluorescence permet la détection de la croissance. Une souche est dite résistante si la fluorescence est positive dans un délai de 2 jours par rapport au tube témoin. Les résultats sont obtenus en 3 à 14 jours (en moyenne 5 jours)

## **V.1.3. Détermination de la concentration minimale inhibitrice**

### **CMI = Méthode E-test**

Cette méthode peut être réalisée en milieu solide ou liquide. On déterminera la plus faible concentration d'antibiotique capable d'inhiber 99% de l'inoculum. La mise en point de bandelettes en plastique inerte, imprégnés, sur la face inférieure, par un gradient exponentiel d'antibiotique, a facilité la détermination de la CMI pour les bactéries usuelles. Le dépôt de ces bandelettes sur la gélose établit directement la CMI qui correspond au point d'intersection entre les bandelettes et la zone d'inhibition observée. Cette technique a été développée sur de milieux appropriés à la croissance des mycobactéries, permettant de rendre rapidement les CMI de plusieurs antibiotiques pour une mycobactérie

donnée. Il est important de bien suivre les recommandations du fabricant quant à l'utilisation de ces bandelettes. L'une des difficultés est la standardisation de l'inoculum, pouvant être à l'origine de la détection de fausses résistances.

## **V.2. Méthodes de biologie moléculaire ou génotypiques**

Ces méthodes permettent de détecter rapidement les mutations des gènes impliqués dans la résistance aux antituberculeux de *M.tuberculosis*. Elles consistent à amplifier ces gènes par PCR (polymérase chain reaction) puis mettre en évidence l'anomalie par différentes méthodes.

### **V.2.1. PCR-SSCP : Single Strand Conformational Polymorphism [92]**

Elle est basée sur l'analyse du changement de mobilité électrophorétique de l'ADN simple brin de la souche étudiée, qui est lié à des modifications de la configuration de l'ADN en cas de mutations. Cette technique ne permet d'identifier la mutation en cause que si l'on connaît auparavant le profil électrophorétique, c'est-à-dire par comparaison avec une souche connue de la même espèce et de phénotype sensible. Les résultats sont obtenus en 24 à 48 heures.

Cette méthode ne permet d'analyser que de petits fragments d'ADN (200 à 300 pb). De plus, elle ne permet pas de détecter toutes les mutations.

### **V.2.2. PCR-RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism [92]**

Elle consiste à digérer le produit PCR du gène concerné, par une enzyme de restriction ayant un site de coupure au niveau d'un site potentiel de mutation.

C'est une méthode peu coûteuse, facile à mettre en œuvre, mais pour laquelle la présence de site de restriction au niveau des mutations est indispensable et qui ne permet donc pas de détecter toutes les mutations.

### **V.2.3. PCR-DDF : Dideoxy Finger Printing [92]**

C'est une alternative à la technique SSCP, combinant à la fois SSCP et didéoxyséquensage. Cette méthode permet un arrêt de synthèse par le didéoxynucléotide différent selon la mutation et la détection du changement de structure secondaire du produit final en cas de mutation. Elle améliore la sensibilité de détection des mutations. Son interprétation est plus facile et permet de détecter les mutations sur les fragments longs.

### **V.2.4. PCR-Cleavase ou CFLP: Cleavase Fragment Length Polymorphism [92]**

Elle permet d'analyser les séquences d'acides nucléiques en utilisant une endonucléase spécifique de la structure (cleavase coupant en 5'). Cette méthode à la différence de la RFLP ou de la DDF, n'analyse pas les longs fragments et donc n'analyse que peu de loci génétique. Elle reste très coûteuse.

### **V.2.5. Séquençage génotypique [92]**

Elle permet la détection de la séquence nucléotidique, donc de la mise en évidence des modifications génétiques responsables d'une résistance par comparaison avec la séquence de bacilles sensibles. Les résultats sont rapides. Cette méthode longtemps considérée comme très longue et très coûteuse, devient aujourd'hui applicable en routine grâce à l'utilisation d'automates de séquençage.

Le séquençage automatique contrairement aux techniques précédentes, permet d'analyser des grandes régions d'ADN. Son inconvénient majeur est le coût du matériel qui le rend inaccessible à la plupart des laboratoires notamment dans les pays en voie de développement.

## **VI. TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE MULTIRESISTANTE**

### **VI.1. Stratégies de traitement**

#### **VI.1.1. Principes et conditions préalables**

Tandis que, dans les pays riches, le traitement idéal de la TB-(M)R repose sur des schémas thérapeutiques personnalisés fondés sur les tests de sensibilité aux médicaments, la faisabilité du recours à une telle approche dans des endroits où les ressources sont limitées n'a pas été évaluée. Par conséquent le traitement de la TB (M) R dans les régions défavorisées devra être envisagé dans le contexte d'un projet pilote DOTS-Plus. Au cours de la planification d'un projet pilote DOTS-Plus, il est capital, pour pouvoir orienter la stratégie thérapeutique, d'obtenir des données valides et représentatives concernant la sensibilité aux médicaments des souches les plus répandues dans la communauté au moyen d'une surveillance de la pharmacorésistance conforme aux recommandations de l'OMS/UICTMR [18].

Les principes de base du traitement font appel à :

- Une chimiothérapie associée ;
  - Des protocoles de chimiothérapie de longue durée : Les TB-MR répondent mal à la chimiothérapie de brève durée et doivent suivre jusqu'à 24 mois de traitement intensif basé sur des médicaments antituberculeux de réserve. Néanmoins le nombre de médicaments présents dans le schéma peut varier;
  - Des schémas thérapeutiques visant la TB-MR qui font appel au minimum à 4 médicaments efficaces c'est-à-dire des antituberculeux de réserve n'ayant jamais été administrés au patient et auxquels le bacille a des chances d'être sensible, et/ou a des antituberculeux majeurs auxquels le bacille est sensible;
  - Un médicament injectable (streptomycine si le patient y est encore sensible)
- [102].**

Il existe deux protocoles génériques de la prise en charge de la TB (M) R disponibles. Ils sont respectivement fondés sur la standardisation et la personnalisation de schémas thérapeutiques : les schémas thérapeutiques personnalisés (STP) et les schémas thérapeutiques normalisés (STN).

#### **VI.1.2. Schéma thérapeutique personnalisé**

Les STP reposent sur des tests de sensibilité aux médicaments, notamment aux antituberculeux majeurs et de seconde intention, effectués pour chaque patient recruté dans le projet. Durant la phase initiale, les patients reçoivent souvent, mais pas toujours, un schéma thérapeutique empirique fondé sur un traitement antérieur et des résultats de tests de sensibilité, des antécédents de contact avec des malades et sur le schéma de sensibilité dominant dans la communauté, jusqu'à ce que les résultats des tests de sensibilité aux médicaments soient disponibles. Une fois ces résultats connus, on applique aux patients un STP conçu en fonction des résultats des tests de sensibilité [34].

#### **VI.1.3. Schéma thérapeutique normalisé**

Les STN mettent à profit l'information issue des tests de sensibilité aux médicaments d'un échantillon représentatif de la population de patients à traiter dans le cadre d'un projet et les antécédents d'utilisation d'antituberculeux de seconde intention dans la zone du projet. A partir d'un type de sensibilité aux médicaments dominants, on conçoit un STN pour traiter les patients qui ne seront pas régulièrement soumis à des tests de sensibilité aux médicaments, en particulier pour les antituberculeux de seconde intention. Tous les patients recrutés dans le projet reçoivent ce schéma thérapeutique pendant toute la durée du traitement [34].

## **VI.2. Stratégie DOTS-Plus [102]**

L'OMS et ses partenaires internationaux ont créé le Groupe de travail « DOTS Plus » pour tenter de définir la meilleure stratégie possible contre la tuberculose polypharmacorésistante. L'un des objectifs de ce groupe est de faciliter l'accès aux antituberculeux de seconde intention pour les programmes de lutte antituberculeuse qui ont été approuvés par l'OMS dans les pays à faible et moyen revenus

Les projets DOTS-Plus destinés à la prise en charge de la TB-(M) R doivent respecter les principes de base suivants :

- Obtenir un engagement politique en faveur du traitement de la tuberculose, y compris de la TB-(M) R.
- Réaliser des investissements à long terme en personnel et en moyens financiers.
- Coordonner les efforts, tant au sein de la communauté qu'entre celle-ci et les pouvoirs publics locaux et les organismes internationaux.
- Rédiger un guide qui détaille tous les aspects du projet pilote et souligne le rôle et les responsabilités de chaque institution participante.
- Créer une unité spécialisée dans la prise en charge des patients atteints de TB (M) R.
- Garantir la disponibilité de services de laboratoire spécifiques (y compris des tests fiables de sensibilité aux médicaments).
- Concevoir une stratégie de traitement adaptée ayant recours aux antituberculeux de seconde intention.

## **VI.3. Mise en place d'un régime thérapeutique**

La démarche thérapeutique est différente de celle mise en œuvre pour une tuberculose sensible.

La décision de commencer le traitement chez un patient atteint de tuberculose (multi)résistante est lourde de conséquence puisque, comme il est souligné dans le document de l'OMS, « la prise méticuleuse du schéma thérapeutique de réserve constitue la dernière possibilité du patient d'échapper à la mort » [38].

L'élaboration du régime thérapeutique repose sur quatre éléments :

- La connaissance des antécédents du patient et, en particulier, des médicaments qu'il a déjà reçus.
- La connaissance du profil de sensibilité la souche bactérienne.
- La connaissance des principes élémentaires de la chimiothérapie antituberculeuse.
- La connaissance des caractéristiques des antituberculeux disponibles pour le traitement.

L'interrogatoire du patient permet dans les cas de résistance acquise de déterminer les antituberculeux qui n'ont jamais été administrés, et qui sont donc les plus susceptibles d'être toujours actifs.

Le profil de sensibilité est l'élément clé de la prise en charge. Il faut chaque fois que c'est possible, si l'état clinique du patient le permet, attendre ce profil de sensibilité pour commencer un traitement, afin de ne pas aggraver la situation en mettant en œuvre des monothérapies effectives successives.

#### **VI.4. Résistance croisée**

- Les souches résistantes à la streptomycine sont sensibles à l'amikacine, kanamycine.
- La résistance à la kanamycine entraîne une résistance croisée avec l'amikacine et vice versa.
- La résistance à l'amikacine-kanamycine entraîne la résistance à la streptomycine.

- Les souches résistantes à la streptomycine, l'amikacine et la kanamycine sont toujours sensibles à la capréomycine.
- La résistance à l'ofloxacine ou la ciprofloxacine entraîne une résistance croisée complète pour l'ensemble des fluoroquinolones.
- La plupart des isolats résistants à la rifampicine sont également résistants à la rifabutine.

### **VI.5. Schémas thérapeutiques**

En pratique, il faut envisager deux situations selon la disponibilité des résultats des tests de sensibilité

#### **VI.5.1. Situation A : Résultat de l'antibiogramme non disponible**

Il faut commencer une nouvelle chimiothérapie avant de recevoir les résultats des tests de sensibilité.

- ✓ Dans cette situation et après l'échec des schémas standardisés de retraitement préconisé par l'OMS, il faut prescrire un schéma thérapeutique du « troisième ligne » comportant :
  - au moins trois médicaments encore jamais utilisés : kanamycine, éthionamide, ofloxacine
  - et le pyrazinamide.
- ✓ Après la conversion bactériologique (normalement au bout de trois à quatre mois) et si les résultats des tests initiaux de sensibilité sont impossibles à obtenir, il faut utiliser les médicaments les mieux tolérés et, habituellement, les plus efficaces pour la phase d'entretien de 18 mois : l'éthionamide et l'ofloxacine (Tableau XI)

**Tableau XI : Schémas thérapeutique acceptables de troisième ligne avant résultats des tests de sensibilité**

| Phase initiale    |                        | Phase d'entretien |                        |
|-------------------|------------------------|-------------------|------------------------|
| Médicaments       | Durée minimale en mois | Médicaments       | Durée minimale en mois |
| 1.Aminoglycoside* | 3                      | 1.Ethionamide     | 18                     |
| 2. Ethionamide    | 3                      | 2.Ofloxacin**     | 18                     |
| 3. Pyrazinamide   | 3                      |                   |                        |
| 4. Ofloxacin**    | 3                      |                   |                        |

\* : Kanamycine ou Amikacine ou Capréomycine

\*\* : Il est possible de réduire la posologie quotidienne de 800 mg à 400 mg en cas de problème de tolérance.

Utiliser la cyclosérine si l'ofloxacine n'est pas disponible.

### **VI.5.2. Situation B : Résultat de l'antibiogramme disponible**

Soit avant la prescription d'un nouveau traitement, soit au cours de la phase initiale du schéma thérapeutique prescrit dans la situation A. Plusieurs schémas thérapeutiques sont acceptables, suivant les résultats des tests de sensibilité.

#### **VI.5.2.1. Résistance à l'isoniazide mais la rifampicine est toujours active**

✓ *Résistance à l'isoniazide* seulement ou résistance associée à la streptomycine (et/ou à la thioacétazone).

Il pourrait s'avérer plus simple d'utiliser le schéma standardisé de retraitement préconisé par l'OMS au cours des trois premiers mois (2SERHZ/1ERHZ), bien que l'isoniazide et la streptomycine soient superflus et pourraient être omis. Après conversion des frottis administrer la rifampicine et l'éthambutol jusqu'à la fin du neuvième mois.

- ✓ **Résistance à l'isoniazide et à l'éthambutol** (avec ou sans résistance à la streptomycine)

Utiliser la rifampicine et l'éthionamide pendant au moins neufs mois, avec lepyrazinamide et un aminoglycoside (kanamycine ou amikacine s'il y a résistance à la streptomycine ; la capréomycine en cas de résistance à streptomycine et à la kanamycine) pendant la phase initiale, jusqu'à la conversion des frottis. On peut utiliser l'ofloxacine si l'éthionamide n'est pas disponible.

**TableauXII** : Schémas thérapeutique acceptables de « troisième ligne » en cas de résistance à l'isoniazide mais pas à la rifampicine

| Résistance à                                     | Phase initiale                                                         |                          | Phase d'entretien              |                        |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|------------------------|
|                                                  | Médicaments                                                            | Durée minimale en mois   | Médicaments                    | Durée minimale en mois |
| -Isoniazide<br>(streptomycine,<br>THioacetazone) | 1. Rifampicine<br>2.aminoglycoside<br>3. Pyrazinamide<br>4. éthambutol | 2-3<br>2-3<br>2-3<br>2-3 | 1.Rifampicine<br>2.éthambutol  | 6<br>6                 |
| -Isoniazide, et<br>ethambutol<br>(streptomycine) | 1.Rifampicine<br>2.Aminoglycoside<br>3.Pyrazinamide<br>4.éthionamide   | 3<br>3<br>3<br>3         | 1.Rifampicine<br>2.éthionamide | 6<br>6                 |

### **VI.5.2.2. Résistance au moins à l'isoniazide et à la rifampicine**

✓ ***Résistance à l'isoniazide et à la rifampicine (avec ou sans résistance à la streptomycine)***

Lorsque les deux médicaments antituberculeux principaux ne sont pas actifs, un schéma thérapeutique comportant cinq médicaments est obligatoire.

Au cours de la phase initiale, prescrire l'éthionamide plus l'ofloxacine plus un autre bactériostatique (l'éthambutol si possible) avec le pyrazinamide et un aminoglycoside disponible pendant au moins trois mois, ou jusqu'à la conversion des frottis.

Au cours de la phase d'entretien, prescrire l'éthionamide plus l'ofloxacine plus un autre bactériostatique pendant au moins 18 mois après la conversion des frottis. Tableau XIII.

✓ ***Résistance à l'isoniazide, à la rifampicine à l'éthambutol (avec ou sans résistance à la streptomycine)***

Au cours de la phase initiale, prescrire l'éthionamide plus l'ofloxacine plus un autre bactériostatique (cyclosérine ou PAS) avec du pyrazinamide et un aminoglycoside disponible pendant trois mois au minimum ou jusqu'à la conversion des frottis. Au cours de la phase d'entretien, utiliser l'éthionamide plus l'ofloxacine plus la cyclosérine (ou le PAS) pendant au moins 18 mois après la conversion des frottis. Tableau XIII

**TableauXIII :** Schémas thérapeutique acceptables de « troisième ligne » pour le traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants

| Résistance à                                                   | Phase initiale    |                        | Phase d'entretien |                        |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|------------------------|
|                                                                | Médicaments       | Durée Minimale en mois | Médicaments       | Durée minimale en mois |
| -Isoniazide,<br>rifampicine et<br>streptomycine                | 1.aminoglycoside* | 3                      | 1.éthionamide     | 18                     |
|                                                                | 2.éthionamide     | 3                      | 2.Ofloxacin**     | 18                     |
|                                                                | 3. Pyrazinamide   | 3                      | 3.éthambutol      | 18                     |
|                                                                | 4. Ofloxacin**    | 3                      |                   |                        |
|                                                                | 5. éthambutol     | 3                      |                   |                        |
| -Isoniazide,<br>rifampicine,<br>streptomycine et<br>éthambutol | 1.Aminoglycoside* | 3                      | 1.éthionamide     | 18                     |
|                                                                | 2.éthionamide     | 3                      | 2. Ofloxacin**    | 18                     |
|                                                                | 3.Pyrazinamide    | 3                      | 3.Cyclosérine***  | 18                     |
|                                                                | 4.Ofloxacin**     | 3                      |                   |                        |
|                                                                | 5.Cyclosérine***  | 3                      |                   |                        |

\* : Kanamycine ou Amikacine ou Capréomycine

\*\* : La dose quotidienne de 800 mg peut être ramenée à 400mg en cas de problème de tolérance.

\*\*\* : PAS si la cycloserine n'est pas disponible ou si elle est très toxique.

On ne dispose pas en général d'informations fiables sur la sensibilité de M tuberculosis au pyrazinamide. Si toutefois la résistance à ce produit était établie et compatible avec les données cliniques, il faudrait alors l'arrêter et introduire la cyclosérine ou le PAS dans le schéma thérapeutique.

QUATRIÈME PARTIE :  
PERSPECTIVES D'AVENIR

Malgré l'arsenal thérapeutique disponible pour lutter efficacement contre la tuberculose, ainsi que la généralisation de la vaccination par le BCG, cette maladie contagieuse est encore, à l'aube de ce troisième millénaire, l'une des principales causes de mortalité par maladie infectieuse dans le monde.

Au cours des dix prochaines années, 90 millions d'adultes seront touchés par la maladie. L'apparition de souches résistantes aux antibiotiques et l'association de M. tuberculosis avec le VIH font de cette maladie en recrudescence un problème majeur de santé publique.

Actuellement plusieurs voies de recherche sont poursuivies :

- nouvelle méthode de diagnostic ;
- développement de nouvelles alternatives à l'antibiothérapie actuelle ;
- recherche vaccinale ;
- homéopathie ;
- médecine traditionnelle ;

## **I. NOUVELLE METHODE DE DIAGNOSTIC**

Le dépistage de l'infection tuberculeuse latente repose traditionnellement sur le test tuberculinique de Mantoux (TST), dont la sensibilité et la spécificité sont imparfaites [5, 135].

Les tests basés sur la mise en évidence de la libération d'IFN- $\delta$  par les lymphocytes sensibilisés envers les peptides spécifiques de *M. tuberculosis*, absents chez *M. bovis*, BCG ont une sensibilité identique au test tuberculinique mais une plus grande spécificité [87, 110].

Ils évitent ainsi le défaut majeur du test tuberculinique, soit l'existence de faux positifs dus à une vaccination préalable au BCG [129] et au contact avec les mycobactéries de l'environnement. Ils ne nécessitent qu'une visite, sont reproductibles sans effet booster et leur interprétation est objective et indépendante du lecteur.

Une récente analyse des travaux publiés indique une sensibilité des tests sanguins de 78 à 100% chez les patients atteints de tuberculose, de 76 à 85% chez les sujets contacts de patients tuberculeux porteurs de tests tuberculiniques positifs et une spécificité de 89 à 100% chez les patients sans infection ni tuberculose [44, 110].

Les tests sanguins ne détectent que la sensibilisation vis-à-vis des mycobactéries du groupe *M. tuberculosis*. La positivité du test sanguin signe donc en pratique la présence d'une infection latente ou active. Un certain nombre de malades peuvent par contre présenter un test faussement négatif, en particulier en cas d'immunosuppression (naturelle, virale ou médicamenteuse).

Les tests sanguins ont une meilleure corrélation que les tests tuberculiniques avec l'intensité de l'exposition tuberculeuse [137] et ont une meilleure valeur prédictive positive et négative que le test tuberculinique chez les enfants [91]. Selon certaines études préliminaires, les tests sanguins seraient corrélés avec la présence de mycobactéries encore vivantes dans l'organisme [111] et avec le risque ultérieur de développer une tuberculose [46].

Les tests sanguins ont a priori les mêmes indications que le test tuberculinique, soit le dépistage de l'infection tuberculeuse chez les personnes:

- récemment exposées à un cas de tuberculose (enquêtes d'entourage) ;
- porteuses d'un test tuberculinique positif d'origine indéterminée ;
- porteuses d'une anomalie radiologique suspecte de tuberculose ;
- immunodéprimées ;
- avant la prescription d'un traitement immunosuppresseur ;
- suspectes de tuberculose (enfants, formes extrapulmonaires).

Le test sanguin ne permet pas à lui seul de distinguer une infection tuberculeuse latente d'une tuberculose active. Face à un test positif, il est nécessaire d'intégrer tous les éléments anamnestiques et cliniques pour poser un diagnostic correct et choisir un traitement approprié.

Un résultat positif peut ainsi s'observer chez une personne porteuse d'une infection latente et atteinte d'une autre maladie, sans que cela prouve l'existence d'une tuberculose.

Dans le cadre des enquêtes d'entourage, seule une partie des contacts verront leur test tuberculinique confirmé par le test sanguin.

Comme le test sanguin ne détecte que les personnes réellement infectées (pratiquement pas de faux positifs), le risque de réactivation tuberculeuse chez un porteur d'un test sanguin positif est probablement beaucoup plus élevé que

chez les personnes dont le test tuberculinique est positif, mais dont une partie est porteuse d'un test faussement positif **[46]**. Les indications au traitement préventif sont donc plus impératives chez les personnes dont le test sanguin est positif.

L'utilisation des tests sanguins pour confirmer les tests tuberculiniques aura pour conséquence très probable une économie globale (moins de prescriptions de traitements préventifs, moins d'effets indésirables, moins de fausses annonces d'infection tuberculeuse).

Deux tests commerciaux sont actuellement enregistrés chez Swissmedic:

- T-SPOT.TB<sup>®</sup> Test (Oxford Immunotec), depuis le 14 juillet 2004 : est en cours d'experimentation au Sénégal.
- QuantiFERON-TB Gold<sup>®</sup> (Cellestis) depuis le 2 juin 2005

## **II. NOUVEAUX TRAITEMENTS**

### **II.1. Développement de nouvelles alternatives à**

#### **l'antibiothérapie actuelle**

##### **II.1.1. De nouvelles molécules**

###### **II.1.1.1. Nitroimidazopyrane et l'oxazolidinone [14, 131]**

Ce sont deux antibiotiques bactéricides, leur activité est comparable à l'isoniazide, tant in vitro (sur culture cellulaire et intra-macrophagique), qu'in vivo dans le modèle murin.

Ils agissent en inhibant la synthèse lipidique et protéique chez les mycobactéries, mais leur mécanisme d'action n'est pas encore élucidé.

###### **II.1.1.2. Dérivé imidazolé [1]**

Il est en cours d'évaluation, il peut avoir un grand rôle, car il est actif sur les formes quiescentes et dans le milieu acide.

Il peut être intéressant, dans la stérilisation de la lésion caséuse étant donné qu'il est actif dans le milieu acide.

###### **II.1.1.3. Diarylquinolines [8]**

Le R207910, une molécule de la famille des [diarylquinolines](#), pourrait se révéler prometteuse contre [Mycobacterium tuberculosis](#). Elle fait naître trois espoirs :

- raccourcir la durée du traitement ;
- envisager des prises une seule fois par semaine en association avec un autre antituberculeux ;
- être active sur des souches multirésistantes, avec une efficacité bactéricide bien supérieure à celle de l'[isoniazide](#) et de la [rifampicine](#).

Ce médicament est actuellement en phase très précoce de son développement. Seules des études approfondies chez l'homme permettront de vérifier que ces espoirs sont fondés.

## **II.1.2. Amélioration des molécules existantes**

### **II.1.2.1. Développement des molécules à demi-vie longue :**

Cela pourrait améliorer l'observance du traitement, car l'administration hebdomadaire, peut être effectuée sous contrôle de l'équipe soignante.

### **II.1.2.2. Amélioration de la biodisponibilité ou de la concentration intracellulaire et baisse de la CMI : [72, 81]**

- ✓ **Lévofloxacine**, isomère de l'ofloxacine possède l'intérêt d'avoir une activité plus élevée que son isomère avec la même biodisponibilité.
- ✓ **Benzoxazinorifampicine**, dérivé de la rifampicine, qui a l'avantage de garder une CMI relativement basse sur les bacilles résistants à la rifampicine, et plus active sur les souches sensibles.

### **II.1.2.3. Utilisation de prodrogue [94]**

Parfois le mécanisme de résistance du médicament est lié à un défaut de son activation.

Dans le cas du pyrazinamide, le phénomène de résistance est dû, dans la majorité des cas à l'absence ou au déficit de l'enzyme, pyrazinamidase, qui transforme le pyrazinamide en acide pyrazinoïque, qui est le principe actif.

D'où l'idée d'utiliser directement un ester d'acide pyrazinoïque, qui lui, est actif sans solliciter l'intervention de l'enzyme pyrazinamidase.

## II.2. Traitements non conventionnels : La phytothérapie et la médecine traditionnelle

### II.2.1. Phytothérapie

Bien que de nombreux produits naturels soient efficaces pour renforcer le système immunitaire, et qu'ils soient utilisés par des tuberculeux à cet effet, il est trop tard pour entreprendre ce type de processus quand la maladie est déclarée. Il faut alors détruire les bactéries en cause. Malheureusement, les propriétés antimicrobiennes des plantes ne sont pas comparables à celles des antibiotiques. Une personne atteinte de cette maladie ne peut probablement recourir aux produits naturels que comme adjuvants aux médicaments conventionnels.

Parmi la cinquantaine de produits utilisés plus ou moins couramment par des personnes atteintes de tuberculose, aucun n'est appuyé par des études scientifiques. Leur usage reste limité à quelques recettes traditionnelles, comme par exemple l'**eucalyptus**, l'**aunée**, les **lichens**, le **lierre terrestre** et le **plantain**.

L'OMS indique que la **réglisse** fait partie des pharmacopées traditionnelles pour soigner la tuberculose. La commission Européenne reconnaît l'usage de la réglisse pour traiter les inflammations du système respiratoire, mais sans mentionner la tuberculose. Des recherches récentes de laboratoire ont révélé ses puissantes propriétés antibactériennes susceptibles de pouvoir s'appliquer dans les infections pulmonaires sévères [57].

Les **stérols** et les **stérolines végétaux**, des gras végétaux naturels présents dans plusieurs fruits et légumes, pourraient être prometteurs pour les personnes dont la tuberculose est multirésistante aux antibiotiques.

Dans une recherche préliminaire en double aveugle avec placebo, deux groupes de sujets recevaient, en plus d'un traitement médical, soit le placebo, soit un

mélange de stérols et stérolines. On a noté que le groupe recevant aussi du bêta-sitostérol avait un meilleur gain de poids et une augmentation marquée des lymphocytes, mais le produit ne semble pas réduire la durée de vie des bactéries de la tuberculose. Les sujets sélectionnés pour l'étude étaient infectés par une souche de *Mycobacterium tuberculosis* multirésistante aux antibiotiques [47].

### **II.2.2. Médecine traditionnelle chinoise (MTC)**

En Chine, il semble que la médecine traditionnelle chinoise et ses techniques soient utilisées avec un certain succès pour traiter la tuberculose; c'est également sans doute le cas en Occident pour la clientèle d'origine asiatique. Mais pour la clientèle occidentale, les praticiens en MTC ne prétendent généralement pas pouvoir soigner cette maladie. On y a recours plus volontiers comme thérapie d'appoint pour diminuer les symptômes associés à la maladie et aider à composer avec les antibiotiques.

### **II.3. Homéopathie**

Selon un document publié sur le site américain Halte à la tuberculose / Stop TB, on a trouvé que le système immunitaire des personnes atteintes de tuberculose n'était pas faible, mais « dérégulé » [126]. Or, l'homéopathie semble agir en rétablissant l'ordre dans le système immunitaire. De plus, l'avantage de prescrire un remède homéopathique est qu'il ne risque pas de susciter de nouvelles résistances chez les bactéries, puisque ce type de remède n'a aucune action directe sur elles. Deux cas de guérison en quelques mois de tuberculose par l'homéopathie ont été rapportés [60, 61, 62].

Un hôpital de Delhi (Inde) a commencé des recherches cliniques sur les possibles traitements homéopathiques spécifiques en fonction des diverses constitutions des patients [47].

## **II.4. Traitements immunologiques**

### **II.4.1. Rôle du système immunitaire dans la pathogenèse de la tuberculose**

De nombreuses études sur la souris ont permis de caractériser le rôle indispensable des lymphocytes T, des macrophages et de différentes cytokines dans le développement d'une immunité protectrice contre les infections mycobactériennes [59].

En particulier, l'interaction de lymphocytes T CD4, et dans une moindre mesure CD8 , avec des macrophages infectés, apparaît déterminant pour l'élimination de la mycobactérie [125].

Dans le cadre de la réponse anti-mycobactérienne, cette interaction est facilitée par la mise en place de granulomes au niveau du site infectieux. Il s'agit de structures multicellulaires composées de lymphocytes, de macrophages infectés, de cellules épithélioïdes et de cellules géantes de Langhans issues respectivement de différenciation et de la fusion des macrophages. Ces granulomes se forment en particulier grâce au recrutement de lymphocytes au cours de la réaction inflammatoire consécutive à l'infection [85].

Parmi les cytokines participant à l'interaction lymphocyte/macrophage, le rôle déterminant de l'IL-12, mais également de l'IFN- $\delta$  et du TNF- $\alpha$ , a été clairement démontré chez la souris . En effet les souris dont les gènes de ces trois cytokines ou de leur récepteurs ont été invalidés sont très vulnérables aux infections mycobactériennes, et ne développent pas de granulomes [90].

## **II.4.2. Intérêt thérapeutique des cytokines dans le traitement de la tuberculose**

### **II.4.2.1. L'IFN- $\delta$ : interféron-gamma**

L'IFN  $\delta$  est une cytokine homodimérique produite principalement par les lymphocytes T et NK. Son récepteur, qui est exprimé par la majorité des types cellulaires, se compose d'une chaîne (ou IFN  $\delta$ R1), qui permet la fixation de l'IFN $\delta$ , et d'une chaîne(ou INF $\delta$  R2) ne jouant pas directement de rôle dans la fixation du ligand mais qui permet la transduction du signal [11].

Différentes mutations sont responsables d'une perte totale de réponse à l'IFN- $\delta$ . Sur le plan clinique, tous les patients atteints d'un défaut complet des molécules IFN- $\delta$  R1 ou IFN- $\delta$  R2, ont développé des infections sévères par le BCG ou les mycobactéries environnementales, et présenté des structures granulomateuses mal circonscrites et peu différenciées [3].

Une étude a été réalisée aux USA par Rany Condos et coll en 1997 chez 5 patients atteints de tuberculose multirésistante. Ces patients ont reçu en aérosol une dose de 500 $\mu$ g, trois fois par semaine pour une durée d'un mois, et ce complément chimiothérapie correctement suivie. Cette étude a montré que les patients ont repris du poids, avec réduction de la taille des cavités pulmonaires, deux mois après le traitement. 4 des cinq patients ont négativé leur crachats à la fin de l'étude. Ces données préliminaires suggèrent que l'INF- $\delta$  en aérosol soit bien toléré et peut être utile comme adjuvant dans le traitement de la tuberculose [3].

#### **II.4.2.2. Interleukine-12 : L'IL-12**

L'IL-12 est une cytokine hétérodimérique composée de deux chaînes principalement sécrétée par les cellules dendritiques et les phagocytes, sa principale fonction est l'induction de la production d'INF- $\delta$  [2, 53].

Le déficit immunitaire observé chez les patients infectés par le VIH pourrait être en partie lié à un déficit de production de cette cytokine (ce qui favorise le phénomène d'apoptose cellulaire observé au cours de cette infection).

Plusieurs études ont été menées afin de permettre son utilisation dans le traitement anti-infectieux. Ces études montrent que l'IL-12 peut être utilisée en thérapeutique pour lutter contre les infections bactériennes, fongiques et virales.

Des patients présentant des défauts complets en IL-12 ont été identifiés, ils présentent un défaut de la voie d'activation par l'INF- $\delta$  avec des infections traitées par antibiothérapie seule ou antibiothérapie et IFN- $\delta$  [2].

Ces patients ont une sensibilité qui se limite aux infections mycobactériennes, à l'exception de quelques infections par Salmonella.

Au niveau immunologique, le principal défaut constaté chez ces patients est une forte diminution de la production d'INF- $\delta$  pouvant être complémentée in vitro, et de façon dépendante de la dose par ajout d'IL-12 recombinante un effet bénéfique du traitement par l'INF-g contre les infections mycobactériennes [16].

#### **II.4.2.3. Interleukine-2 : IL-2 [3]**

En 1995, Johnson et al ont utilisé l'IL-2 dans le traitement de la tuberculose. Ils ont injecté en sous-cutané des doses d'IL-2, 12.5 $\mu$ g, deux fois par jour sur une période de 30 jours chez des patients sud africains, qui étaient réfractaires aux

traitements antituberculeux. Pendant cette courte période du traitement ils ont constaté une augmentation du nombre de cellules (NK), une négativité des crachats et une amélioration des radiographies du thorax.

L'amélioration a persisté pendant quatre mois après l'usage de l'IL-2, mais elle n'a pas changé l'issue de la maladie.

L'IL-2 a été utilisé avec succès, par Kovacs et al en 1996, chez des groupes à risque, au stade SIDA. Il a permis l'augmentation des lymphocytes CD4+.

Des études sont en cours, pour déterminer les conditions optimales de l'usage de l'IL-2 dans le traitement des infections à mycobactéries.

#### **II.4.2.4. Rôles des TNF- $\alpha$ (Tumor Necrosis Factor- alpha) [49, 83, 138]**

TNF-  $\alpha$  est une cytokine clé dans la défense contre l'infection. L'activation des macrophages, des lymphocytes NK et des granulocytes fait partie de ses tâches diversifiées. Elle est libérée lors de la réponse immunitaire TH1 proinflammatoire.

On a pu montrer dans un modèle animal que la libération accrue de TNF- $\alpha$  conduit à une létalité accrue de souris atteintes de péritonite. Le pronostic n'a pas pu être amélioré à l'aide du traitement anti TNF-  $\alpha$  dans plusieurs études d'envergure sur la septicémie. Ceci peut être expliqué par le fait que la neutralisation de TNF- $\alpha$  peut certes contrôler l'hyperinflammation, mais compromet simultanément la défense contre l'infection.

Les effets à long terme des anti TNF-  $\alpha$  ont été soigneusement observés. On a constaté en l'occurrence que les patients sous anti-TNF-  $\alpha$  peuvent être atteints d'infections sévères. La complication la plus récente et la plus sévère du traitement avec Infliximab a été la découverte de 70 patients atteints de

tuberculose. TNF-  $\alpha$  semble ainsi jouer un rôle important dans la défense contre la tuberculose, ce qui n'était que peu connu jusqu'à présent.

En 1989, Kinder, a montré que TNF-  $\alpha$  est responsable de la formation du granulome contre la dissémination des bacilles de l'organisme.

La libération exagérée de TNF-  $\alpha$  par des macrophages activés est responsable de fièvre, de faiblesse, de sudations nocturnes et de cachexie dans le cadre de tuberculose pulmonaire sévère.

A cause de cette observation, des patients co-infectés par les virus VIH et TB ont été traités avec succès à l'aide de thalidomide, un inhibiteur de la libération de TNF-  $\alpha$ . La constatation des cas accrus de tuberculose sous thérapie anti TNF-  $\alpha$  n'en a été que plus surprenante.

Dans l'étude de Keane et al [83], les effets indésirables de l'Infliximab annoncés à la FDA (Federal Drug Administration) et en relation avec des cas de tuberculose ont été analysés. 70 des cas, qui ont reçu Infliximab pendant une moyenne de 12 semaines (1 à 52 semaines), ont contracté une tuberculose pulmonaire (31%), localisée extrapulmonaire (33%) ou disséminée (24%).

Les auteurs ont obtenu des données selon lesquelles anti-TNF-  $\alpha$  perturbe la formation de granulome, ce qui augmente le risque de réactivation ou de dissémination de la tuberculose [83].

#### **II.4.2.5. Growth macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) [15]**

Polypeptide sécrété par les cellules T, les cellules NK, les macrophages actifs et les polynucléaires neutrophiles.

En 1994, Bermudez et al ont montré que l'injection de la GM-CSF à des souris infectés par Mycobacterium avium complexe, favorise la destruction des mycobactéries et augmente l'action des antibiotiques .

En 1995, Kemper et al, ont traité 8 patients coinfectés du VIH avec des doses quotidiennes d'Azithromycine seule dans un groupe et dans un autre groupe ils ont associé l'Azithromycine au GM-CSF pendant une période de six semaines.

Ils ont remarqué une augmentation très nette du taux de peroxyde dans le groupe du GM-CSF et une baisse des mycobactéries dans le sang. Le traitement paraît mieux toléré dans le groupe recevant l'azithromycine associé au GM-CSF.

### **III. RECHERCHE VACCINALE**

Le vaccin actuellement disponible, le BCG, n'est pas suffisamment efficace pour lutter contre la tuberculose.

Bien qu'il soit très utile pour prévenir les formes graves de la maladie chez les jeunes enfants (80% d'efficacité), il ne protège les adultes que dans un cas sur deux. Il a donc peu d'impact sur l'épidémiologie.

La mise au point de vaccins efficaces sur les formes de l'adulte est urgente si l'on veut enrayer la transmission de la maladie à l'échelle mondiale.

La commission Européenne a d'ailleurs lancé en 2000 un réseau de recherche, coordonné par le Pr. Brigitte Gicquel à l'institut Pasteur en France, dans le but d'accélérer la mise au point de futurs vaccins anti-tuberculeux.

Actuellement, plusieurs voies de recherche sont poursuivies. Elles bénéficient de l'effort mené au transfert du matériel génétique (gènes et groupes de gènes), ainsi que la possibilité de l'inactiver.

Les progrès technologiques permettent également le décryptage complet des génomes par séquençage systématique. C'est ce qui est en cours pour le génome du bacille tuberculeux.

La connaissance de ce génome et la disponibilité de technologies génétiques pour isoler, transférer ou inactiver des gènes devrait permettre de construire de nouveaux vaccins.

Aucune variation antigénique n'a été décrite pour les bacilles de la tuberculose. Cette situation encourage la recherche d'antigènes protecteurs et de nouvelles souches atténuées à potentiel vaccinal.

### **III.1. Amélioration de BCG [27]**

Les laboratoires du BCG de l'institut Pasteur de France s'intéressent à la possibilité d'administrer le BCG classique par différentes voies.

Des essais sur le cobaye avec du BCG administré sous forme d'aérosol montre que le vaccin protège mieux que la voie intradermique usuelle.

Des études pharmacologiques testant en particulier la toxicité à long terme d'une vaccination par aérosol, sont effectuées.

La vaccination par le BCG par voie intra-dermique n'est pas optimale. Elle peut provoquer des abcès, et nécessite bien sur l'utilisation des seringues, un problème logistique et sanitaire (risque de transmission d'autres infections : VIH, hépatite) dans de nombreux pays en développement. Le laboratoire de référence des mycobactéries a démontré l'efficacité de l'administration du BCG par voie rectale. Des essais conduits chez trois espèces animales (souris, cobayes et macaques) montrent que les réponses immunitaires spécifiques sont similaires à celles observés après injection par voie sous-cutanée ou intra-dermique.

Des niveaux de protection identiques ont été obtenus vis-à-vis d'une épreuve infectieuse avec une souche virulente au moins six mois après l'immunisation. Cette méthode de vaccination, facile à mettre en œuvre (suppositoire) peu dispendieuse et sûre, pourrait faciliter l'emploi du BCG.

### **III.2. Premiers résultats d'une étude de phase I [9]**

Pour la première fois depuis la naissance du BCG, voici 80 ans, un nouveau vaccin antituberculeux vient d'être évalué dans un essai de phase I.

Ce vaccin sous unitaire MVA85A a été développé par Mc.Shane et coll avec l'objectif de renforcer l'effet protecteur du BCG.

Selon les auteurs, cette préparation s'est comportée comme un vaccin de rappel qu'il faut administrer après le BCG, du fait de son innocuité, de sa bonne tolérance et de sa forte immunogénicité.

Ce rappel pourrait donc être utilisé chez les nourrissons ou chez les adolescents dans les pays en développement.

Des études sont en cours pour évaluer sa sécurité et son immunogénicité chez les individus infectés de façon latente par *M.tuberculosis*, de façon à évaluer son utilité potentielle en tant que vaccin post exposition.

Un autre groupe ciblé par ce nouveau vaccin sera celui des sujets infectés par le VIH.

### **III.3. Atténuer *M. tuberculosis* [108]**

L'unité génétique mycobactérienne, dirigée par Brigitte Gicquel, s'est focalisée sur l'étude des gènes de virulence de *M. tuberculosis*, engageant une vaste étude d'analyse de la fonction des gènes de la bactérie par l'étude de milliers de mutants.

Plusieurs gènes ont été identifiés et caractérisés et ces travaux ont permis la construction de souches atténuées par inactivation de gènes de virulence.

Les chercheurs évaluent actuellement chez l'animal le potentiel immunogène d'une de ces souches, pour obtenir un nouveau vaccin atténué plus actif que le BCG.

### **III.4. Vaccins BCG recombinants**

Une méthode de conception de nouveaux vaccins à commencer par le vaccin BCG existant et à essayer de l'améliorer, tout en conservant ses propriétés utiles, en particulier sa capacité à persister dans l'environnement intracellulaire avec ses qualités initiales. Le BCG s'est révélé être un véhicule de transport sûr et

efficace pour des antigènes étrangers et pour des protéines de mammifères comme les cytokines.

#### **III.4.1. Présentation des épitopes intéressants [106]**

Le BCG recombinant est produit par clonage de matériel génétique de *M. tuberculosis* inséré dans le BCG afin de le rendre immunologiquement plus proche du bacille qui touche l'être humain.

En effet, si le BCG est vraiment inefficace dans certaines populations, alors il est potentiellement possible que son efficacité puisse être amélioré en ajoutant les gènes additionnels qui codent des facteurs de virulence de *M. tuberculosis*.

Cependant non seulement la sûreté d'un tel vaccin doit être considérée, mais également cette approche est entravée car très peu de ces facteurs de virulence sont connus.

#### **III.4.2. Codant pour les cytokines [107]**

Une autre approche est d'introduire des gènes dans le BCG codant pour des cytokines de l'hôte, qui pourraient stimuler la réponse immunitaire. Cette approche a une certaine attraction, est actuellement examinée chez des modèles animaux.

Une avancée importante est d'exprimer des gènes de cytokines murines dans le BCG. On tente de cloner des stimulants immunitaires (des cytokines) dans le BCG afin de stimuler la réponse immunitaire au vaccin.

Cette approche pourrait affiner la réaction de l'hôte au vaccin, en modelant la réponse inflammatoire pour attirer des sous-groupes importants de lymphocytes T, et d'induire chez ces cellules la réponse immunitaire prolongée indispensable.

Ainsi pour étudier les propriétés immunostimulatrices du BCG pouvaient être modifiées, et pour mieux comprendre les interactions entre les mycobactéries et leur hôtes , des BCG recombinants sécrétant les cytokines murines fonctionnelles ont été construits, et on a étudié leur propriété dans les modèles murins d'infection expérimentale.

### **III.4.3. Vaccin auxotrophes [67]**

Une autre voie de recherche est d'employer des auxotrophes, c'est-à-dire des mutants manquant d'enzymes requise pour leur croissance, telles que celles qui métabolisent certains acides aminés indispensables (leucine, méthionine). De tels mutants meurent dans l'environnement de l'hôte car ils ne peuvent se multiplier, ils pourraient être sans risque administrés à des individus immunodéprimés (VIH positif) chez lesquels la vaccination par le BCG n'est pas recommandée étant donné le risque de dissémination de la maladie à partir d'un vaccin vivant.

Cette nouvelle méthode fondée sur l'utilisation de mutants auxotrophes, pourrait permettre de contourner le problème .Ils pourraient réduire le risque de dissémination et persister assez longtemps pour produire un certain degré d'immunité spécifique.

Chez l'animal, les mutants auxotrophes pour le BCG semblent capables de protéger contre les expositions au bacille tuberculeux , ce qui suggère qu'ils survivent suffisamment longtemps pour engendrer des populations de lymphocytes T compétents avant d'être détruits.

### **III.5. Vaccins sous unités [7]**

Cette approche consiste à isoler à partir des bacilles tuberculeux des molécules à propriétés vaccinales (des antigènes) , qui sont actuellement recherchées parmi les produits sécrétés par les bacilles .L'approche biochimique consistant à purifier des composants à partir de culture de bacilles ne permet d'avoir accès qu'à des molécules synthétisés dans ces conditions .Le fait que des filtrats de culture de bacille tuberculeux ont un effet protecteur chez la souris encourage cette approche (Anderson , 1994).

Des méthodes génétiques permettant de caractériser de gènes codant pour des produits exportés ont été développées .Plusieurs molécules ont déjà été isolées (Lim et coll, 1995) et sont en cours de caractérisation.

Il existe des variations importantes dans les réponses immunitaires humores et cellulaires des patients tuberculeux vis-à-vis des différents composants du bacille tuberculeux. Cela rend difficilement envisageable une approche où un antigène, protecteur chez l'animal, serait utilisé pour la construction de vaccins sous unitaires (Averill et coll ; 1993).

L'approche « vaccins sous-unités »nécessitera donc la combinaison de plusieurs molécules

Les avantages « vaccins sous-unités »est la possibilité de standardisation des doses actives, des facilités de stockage et possibilité d'utilisation chez les personnes immunodéprimés.

Les vaccins vivants ont cependant des avantages certains, puisqu'ils induisent des réponses immunitaires aussi bien humores que cellulaires. De plus une immunité protectrice peut être induite après une seule inoculation à la naissance, comme dans le cas du BCG. Enfin, ils peuvent être administrés par voie orale, ce qui permet d'induire une immunité mucoale et de supprimer l'usage des seringues.

### **III.6. Vaccin à « ADN nu » [35, 75, 128]**

Des expériences récentes ont mis en évidence que l'injection par voie intramusculaire d'un plasmide codant pour une protéine mycobactérienne (protéine de choc thermique hsp65, protéine Ag 85 ou antigène de 36 kDa riche en praline) pouvait induire chez la souris une immunité spécifique cellulaire et humorale de longue durée, l'animal devenant par la suite immunisé contre le bacille de la tuberculose ou contre le BCG (Tascon et coll ; 1996, Huygen et coll. ; 1996).

Même si la technique de l'ADN nu offre de nombreux avantages par rapport aux procédés habituels de fabrication des vaccins, il demeure néanmoins un problème non résolu aujourd'hui, celui de l'intégration possible de l'ADN bactérien dans le génome des cellules de l'hôte.

# CONCLUSION

La tuberculose est une maladie qui a marqué l'histoire de la médecine du fait de sa gravité et de sa diffusion dans le monde. Aujourd'hui, bien que l'on dispose de traitements antituberculeux efficaces et malgré les efforts fournis par les programmes de lutte, elle constitue toujours un problème majeur de santé publique. C'est une maladie infectieuse à transmission interhumaine due aux effets pathogènes d'un bacille appartenant au complexe tuberculosis qui regroupe 3 mycobactéries :

- *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de koch (BK), de loin le plus souvent responsable ;
- *Mycobacterium bovis* ;
- *Mycobacterium africanum*.

La porte d'entrée est en général respiratoire, ce qui explique, en partie la localisation préférentielle de la maladie ; l'infection peut cependant diffuser par voie hématogène aux autres organes, puis développer in situ pour son propre compte, donnant autant de visages à sa présentation clinique.

L'histoire naturelle de la maladie permet de distinguer :

- La primo-infection tuberculeuse(PIT) ou tuberculose infection qui est le résultat du premier contact de l'organisme avec le bacille et dont l'expression est parfois réduite au virage de l'intradermoréaction(IDR) à la tuberculine ; son évolution est spontanément favorable mais laisse néanmoins des bacille quiescents dans l'organisme ;
- La tuberculose maladie qui le résultat de la multiplication des bacilles tuberculeux, dont l'expression clinique est toujours marqué ; son évolution est spontanément défavorable vers l'aggravation et la dissémination.

Le traitement de la tuberculose sensible est très bien codifié, repose sur une stratégie thérapeutique simple et largement connue faisant appel à une polychimiothérapie dont le but principal est de prévenir l'émergence de mutants résistants. Il suppose avoir posé un diagnostic de certitude reposant sur l'isolement du bacille.

Cependant, les mauvaises conditions économiques, la mauvaise observance du traitement antituberculeux, la mauvaise prise en charge thérapeutique de la tuberculose à bacilles sensibles et l'infection par le VIH, ont conduit à l'émergence des tuberculoses résistantes qui posent de redoutables problèmes thérapeutiques.

L'émergence de ces souches résistantes rend plus nécessaire que jamais la détection rapide de ces souches. C'est pourquoi, des nouvelles techniques de détection de la résistance aux antituberculeux ont été développées afin d'identifier les souches résistantes et de mettre en œuvre un traitement adapté le plus rapidement possible. Parmi lesquelles, on distingue :

- les méthodes phénotypiques qui sont basées sur la détection de croissance des bacilles sur des milieux additionnés d'antituberculeux en milieu solide ou en milieu liquide, par radiométrie (Bactec) ou par fluorescence (MGIT), néanmoins elles restent longues, avec des délais variant de 5 à 21 jours après cultures,
- les techniques génotypiques basées sur la connaissance des gènes impliqués dans la résistance, leur principe repose sur la détection des mutations à l'origine de la résistance, elles permettent d'obtenir des résultats plus rapides après amplification par polymérase chain reaction (PCR) du fragment de gène impliqué,

Le traitement de la tuberculose à bacilles résistants et multirésistants repose souvent sur des antibiotiques de 2<sup>ème</sup> intention moins efficaces, plus toxiques et onéreux, avec une durée de prise très longue. Les schémas thérapeutiques n'obéissent en général à aucune règle clairement définie. Dans les régions riches, on a recours à des protocoles thérapeutiques personnalisés fondés sur les tests de sensibilité. Par contre dans les régions défavorisées, le plus souvent c'est un schéma thérapeutique normalisé dans le cadre d'un projet pilote DOTS-Plus.

L'émergence de souches résistantes a incité de nombreuses recherches pour le développement de nouveaux traitements, à savoir des antibiotiques mieux tolérés et plus accessibles, des médicaments homéopathiques ainsi que des traitements immunologiques.

En parallèle des recherches sont poursuivies pour élaborer de vaccins plus efficaces que le BCG.

# BIBLIOGRAPHIE

**1. Achekar DR., Costa P., Nagrajan K., Vishvathan N., Bhatt AD., Rittel W.**

In vitro and in vivo of the mitromidazol CGI 17341 Mycobacterium tuberculosis.

Antimicrob. agents chemother, 1993; 37: 183-6.

**2. Alatare F., Ensser A., Breiman A., et al.**

Interleukin-12 receptor 1-deficiency in a patient with abdominal tuberculosis.

J. Infect. Dis. 2001; 184:231-6.

**3. Alatare F., Kasanova J.L.**

IL-2 et INF- $\delta$ : un axe clé de l'immunité antimycobactérienne chez l'homme.

Médecine sciences 2001; 17: 1112-9.

**4. Altaminaro M., Marostenmaki J., Wong A., Fitzgerald M., Black WA., Smith JA.**

Mutation in the catalase-peroxydase gene from isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates.

J. Infect. Dis. 1994; 69:1162-1165.

**5. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention.**

Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2000; 161: S221-S247.

**6. American Thoracic Society; Centers for Disease Control and prevention of America.**

Treatment of tuberculosis.

Am. respire crit. care Med. 2003; 167: 603-662.

**7. Andersen R.**

Effective vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection with soluble mixture of secreted mycobacterial proteins.

Infect. Immun. 1994; 62: 2536-2544.

**8. Andries K., Jarlier VA.**

Diarylquinoline drug active on the ATPsynthase of mycobacterium tuberculosis.

Science 2005 ; 307:223-7.

**9. Anonyme.**

Un nouveau vaccin antituberculeux, premiers résultats d'une étude de phase I.

Cad .Nat. Méd.2004 ;72 -7.

**10. Auregan G.**

Indicateurs épidémiologiques de la tuberculose. Colloque international : «la tuberculose à l'heure du SIDA » dans les pays en développement.  
Dakar, Sénégal, 6-15 Mai 1996.

**11. Bach EA., Aguet M., Schreiber RD.**

The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling.  
Annu. Rev. Immunol, 1997;15: 563-91.

**12. Banerjee A., Dubnau E., Quemard A., et al.**

InhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in Mycobacterium tuberculosis.  
Science 1994; 263: 227-30.

**13. Bani-Sadr F., Perronne C., Vincent V.**

Rifamycines.  
Encycl. Méd. Chir. maladies infectieuses, 8-004-K610, 2001 ; 7p.

**14. Barbachyn MR., Hutchinson DK., Brickner SJ.**

Identification of a novel oxazolidinone (u-100480) with potent antimycobacterial activity.  
Med. Chem. 1996; 39: 680-5.

**15. Bermudez LE., et al.**

Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances the effects of antibiotics against Mycobacterium avium complex infection in the beige mouse model.  
J. Infect. Dis 1994; 169: 575-80.

**16. Bermudez LE., et al.**

Interleukin-12 stimulated natural killer cells can activate human macrophages to inhibit growth of Mycobacterium avium.  
Infect. Immun.1995;4099-04.

**17. Bernard R.**

Tuberculose et multirésistance.  
Méd. thérap. 2001. Vol 7, N° 6.

**18. Coninx R., Mathieu C., Debasker M., et al.**

First-line tuberculosis therapy and drug-resistant mycobacterium tuberculosis in prisons.

Lancet 1999;353: 969-73.

**19. Billo NE.**

Tendances épidémiologique de la tuberculose.

Rev. Prat. (Paris), 1996; 46: 1332-35.

**20. Bleed D., Watt C., Dye C.**

Global tuberculosis control. WHO report 2001; WHO/CDS/TB/2001;308.

**21. Bonnaud F., Zigani A.**

Tuberculose.

Rev. du praticien, 2002 ; N°52, p1809-1820.

**22. Boulahbal F., Chaulet P.**

La tuberculose en Afrique :épidémiologie et mesures de lutte.

Med. Trop. 2004; 64 : 224-228.

**23. Bouvet E., Abiteboul D., Antoun F., Bessa Z., Billy C., Dautzenberg B., Decludt B., Gaudelus J., Jarlier V., Lerasle S., Siruguet O., Vincent V.**

Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique de France (2002-2003).

Revue des maladies respiratoires, 2003 ; Vol. 20, cahier 2, n°6.

**24. Bouvet E.**

Traitement de la tuberculose et organisation des soins.

Rev. Prat. N°19. 2000 ; 52 : 2144-50.

**25. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson.**

Principes de Médecine Interne (HARRISSON) Médecine-sciences.

Flammarion 15ème édition.

**26. British Council.**

Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis.

Br. Med. J. 1948;769-785.

**27. Brosch R., et coll.**

Tuberculose- Place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie.

Journal du centre d'expertise collective de l'Inserm, 2004 ; 10, 161-168.

**28. Bryskier A., Couturier C.**

La tuberculose et son traitement à travers les âges.

Antibiotiques 2003; 5; 233-239.

**29. C Demonchy ., M. J.Sanson Le Pors ., L.Raskine.**

Mycobactéries du complexe Mycobacterium tuberculosis et autres mycobactéries atypiques. 2<sup>ème</sup> partie : méthodes d'étude biologique et génotypiques.

Feuilles de biologie (Paris) Volume : 47. N° :270. 2006.27 /34.

**30. Cambau E., Lemaitre N., Sougakoff W., Jarlier V.**

Résistance aux antituberculeux.

Antibiotiques 2003 ; 5; 233-239.

**31. Cattoir V.**

Identification moléculaire des mycobactéries et détection de la résistance aux antibiotiques.

Revue générale Annales de Biologie Clinique.2004 ; Vol. 62, N°4, 405-413.

**32. Chrétien J ., Voisin C.**

La tuberculose. Parcours imagé propos par J Chrétien.1vol 159p. La tuberculose. Parcours imagés regards par C Voisin. 1vol 170p. 2 livres édités par le comité national contre les maladies respiratoires et l'union internationale contre la tuberculose.

Paris : éditions Hauts de France ; 1995.

**33. Clemens JD., Chuong JH., Feinsten AR.**

The BCG controversy methodological and statistical reappraisals.

JAMA, 1983; 249:2362-2369.

**34. Codina G., Vidal R., Martin- Casabona N., et al.**

Multidrug- resistant tuberculosis caused by « W »-related strains in three immunocompetent foreign-born patients.

Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 1999; 3(1): 82-4.

**35. Cole S.T., et coll.**

Deciphering the biology of tuberculosis.

Nature medicine, 1998; 393: 537-544.

**36. Condos R., Rom William N., Schluger Neil W.**

Treatment of multidrug resistant pulmonary tuberculosis with interferon- $\delta$  via aerosol.

Lancet. 1997;349:1513-1514.

**37. Cristophe B., Christien P.**

Dépression immunitaire et tuberculose.

Revue du praticien : 19, 2002 ; 52 : 2139-2143.

**38. Crofton J., Chaulet P., Maher D.**

Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organisation ed. Proceeding of the World Health Organisation, ed. WHO. 1997. Geneva : WHO.1-40.

**39. D'Arcy hart P., Sutherland.**

Report to the medical research Council BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life.

BR. Med. J. 1991; 324:293-295.

**40. Dautzenberg B., Birolleau S.**

Mycobactérioses tuberculeuses et non tuberculeuses.

G. huchon ; MASSON.Collection pour le praticien. Paris 2001 ; 174-184.

**41. Decludt B ., Campese C ., Institut de veille sanitaire.**

Les cas de tuberculose déclarés en France en 2000.

BEH N°16-17 : 2002.

**42. Decludt B.**

L'épidémiologie de la tuberculose.

Rev. Prat. 2002 ; N°19: 2151-53.

**43. Decroix G ., Fichet D.**

Traitement médical de la tuberculose pulmonaire.

Encycl. Méd. Chir. (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-031-A-10,1978.

**44. Dheda K., Udwadia Z F., Huggett J F., Johnson M A., Rook G A.**

Utility of the antigen-specific interferon-gamma assay for the management of tuberculosis.

Curr. Opin. Pulm. Med. 2005; 11: 195-202.

**45. DIOP C.**

Contrôle de qualité des antituberculeux majeurs utilisés par le Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNT).

Thèse Pharm. Dakar, 2001; n°05.

**46. Doherty T M., Demissie A., Olobo J., Wolday D., Britton S., Egualé T., et al.**

Immune responses to the Mycobacterium tuberculosis-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients.

J. Clin. Microbiol. 2002; 40: 704-

**47. Donald PR., Lamprecht JH., Freestone M., et al.**

A randomised placebo-controlled trial of the efficacy of beta-sitosterol and its glucoside as adjuvants in the treatment of pulmonary tuberculosis.

Int. J. Tubercul. Lung. Dis. 1997; 1(6):518-22.

**48. Eltringham I J., Drobniewski F.**

Aetiology, diagnosis and outcome.

Br. Med. Bull. 1998; 54 (3): 569-78.

**49. Emilie D.**

Antagoniser les cytokines et médecine interne.

Ed. Masson, Paris; 1997; Chap. 6: 69-77.

**50. Espinal MA., et al.**

Global trends in resistance to antituberculosis drugs.

N. Engl. J. Med. 2001; 344, 17: 1294-303.

**51. Euro TB 2001, [www.eurotb.org](http://www.eurotb.org).**

**52. Flament-Saillour M., Peronne C.**

Histoire naturelle de l'infection tuberculeuse et réaction cutanée tuberculinique.

Rev. Mal. Resp. 1997; 14, 5S27-5S32.

**53. Flynn J.L., Chan J.**

Immunology of tuberculosis.

Annu. Rev. Immunol. 2001; 19:93-129.

**54. Fondation contre les affections respiratoires et pour l'éducation à la santé F.A.R.E.S.**

Recommandations pour la prise en charge de la tuberculose dans les structures accueillant les demandeurs d'asile version réactualisée – Octobre 2003.

**55. François Aubert., Philippe Guittard.**

L'essentiel médical de poche. 2 ème édition. Ellipses 1995 ; 917-919.  
Bull OMS 2000 ; 61-68.

**56. Frieden TR.**

Tuberculosis.

The Lancet ; Vol. 362, Septembre 13 2003; 887-899.

**57. Friis-Moller A., Chen M., Fuursted K., et al.**

In vitro antimycobacterial and antilegionella activity of licochalcone A from Chinese licorice roots.

Planta. Med.2002; May;68 (5):416-9.

**58. Garcia Orus C., and coll.**

Influence of the HIV case on the epidemiology of infantile tuberculosis in Barcelona.

Trans. R. Soc. Trop. Méd. Hyg. 1992; 86 (4): 124-131.

**59. Garcia Rodriguez JA ; Gomez Garcia AC.**

In vitro activities of quinolones against mycobacteria.

Antimicrob. Chemotherapy. 1999; 32: 797-808.

**60. Goyal K K.**

Case report Pulmonary Tuberculosis,

Simile (A newsletter of the Faculty of Homeopathy, London) April 1994; 2/4: 14-16.

**61. Goyal K K.**

Case report Collapsed lung with Empyema,

Simile (A newsletter of the Faculty of Homeopathy, London) April 1996; 9-12.

**62. Goyal KK.**

Two cases of pulmonary TB treated with homeopathy.

Homeopathy.2002Jan; 91(1):43-6.

**63. Grosset J ; Bois Vert H ; Truffort-Pernot C.**

Mycobactéries : In le minor L; Veron M.

Bactériologie médicale, Flammarion, Paris, 1991: 965-967.

**64. Grosset J.**

Surveillance de la tuberculose et de sensibilité de *Mycobacterium tuberculosis* en France.

Rev. Mal. Resp. 1979; 24: S24-S26.

**65. Grosset J.**

Diagnostic bactériologique de la tuberculose.

Rev. prat. 1996 ; N°46. 1337-43.

**66. Guigay J.**

Traitement antituberculeux.

Concours médical ; 2004 ; N°22. p1258-1261.

**67. Guleria B., et coll.**

Auxotrophic vaccines for tuberculosis.

Nature Médecine; 1996; 2(3): 334-337

**68. Harries A., Maher D., et al.**

Tuberculose et VIH:Manuel clinique.

WHO/TB/96-200, Genève, 1996.

**69. Heep M., Brandstätter B., Rieger U., Lehn N., Richter E., Rüscherdes S., Niemann S.**

Frequency of *rpoB* mutations inside and outside the cluster I region in rifampicin-resistant clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates.

Journal of clinical microbiology, 2001; 39: 107-110.

**70. Herrera L., Jimenez S., Valverde A., Garcia-Aranda M.A., Saez-Nieto J.A.**

Molecular analysis of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Spain(1996-2001). Description of new mutations in the *rpoB* gene and review of literature.

International journal of antimicrobial agents, 2003; 21: 403-408.

**71. Heym B., Stavropoulos E., Honoré N., et al.**

Effects of overexpression of the alkyl hydroperoxydase reductase AhpS on the virulence and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*.

Infect Immun. 1997; 65:1395-401

**72. Hirate T., Saito H., Tamioka H., Sato K., Jidoi J., Hosoe K., Hidaka T.**

In **vitro** and in vivo activity of the benzoxazinorifamycin KRM-1648 against mycobacterium tuberculosis.

Antimicrob . agents chemother,1995; 39:2295-18.

**73. [http://www.infoscience.fr/histoire/biograph/biograph\\_som.html](http://www.infoscience.fr/histoire/biograph/biograph_som.html).**

**74. Huchon G.**

Pneumologie.

Encycl. Med. Chir. 2005; 6-019-A-33: p16.

**75. Hugon K., Content J., Denis O., et al.**

Immunogenicity and protective efficacy of tuberculosis.

Nature Médecine, 1996; 2 (8): 893-898.

**76. Infuso A ., Antoine D ., Barboza B.**

Pour les correspondants nationaux des pays de la région Europe de l'OMS participant au projet Euro TB.

Surveillance européenne de la tuberculose en 1999 et tendances récentes. BEH N°16-17.2002.

**77. Iraqui A.**

Chronic cases of tuberculosis in Casablanca, Morocco.

Int. J. Tuberc. Lungs. Dis. 2003; 7 (7): 660-664.

**78. J. Manuel Tunon de Lara.**

Pneumologie. Université Victor Segalen, Bordeaux 2.

Ellipses.Edition Marketing S.A.2004; 193 - 214.

**79. Jean-Loup Avril**

Nouveau dictionnaire pratique de bactériologie clinique.

Ellipses, Edition marketing S. A, 1997.

**80. Ji B., Lounis N., Truffot- Pernot C., Grosset G.**

In vitro and in vivo **activity** of the levofloxacin against mycobacterium tuberculosis.

Antimicrob. agents chemother,1995;39:1341-4.

**81. Ji B., Truffot-Pernot C., Grosset J.**

In vitro and vivo activities of sparfloxacin (AT-4140) against Mycobacterium tuberculosis.

In Encycl. Med. Chir. 2005; pneumologie 6-019-A-33.

**82. Jouveshommes S., Dautzenberg B.**

Les nouveaux antituberculeux.

Med. et Hyg. 1997; 55 : 764-71.

**83. Keane J., Gershon S., Wise RP Mirabile- Levens E., et al.**

TNF Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor & neutralizing agent.

N. Engl. J. Med. 2001; 345:1098-104.

**84. Kimanda M. A.**

La tuberculose pulmonaire au cours de l'infection a VIH : aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs.

Thèse Med. Dakar, 2006 ;N°04.

**85. Kobayashi K., Yoshida T.**

The immunopathogenesis of granulomatous inflammation. induced by mycobacterium tuberculosis.

Meth. Enzymol. 1996; 9: 204-14.

**86. Koeck J-L., Bernatas J.J., Gerome P., Fabre M., Houmed A., Herve V., Teyssou R.**

Epidémiologie de la résistance aux antituberculeux des souches du complexe Mycobacterium tuberculosis isolées d'adénopathies a Djibouti étude prospective réalisée en 1999.

Méd. Trop. 2002 ; vol. 62, n° 1 : 70-72.

**87. Lalvani A, Pathan A A, McShane H, Wilkinson R J, Latif M, Conlon C P, et al.**

Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells.

Am J. Respir Crit Care Med 2001; 163: 824-8.

**88. Lee AS., Lim IH., Tang LL., et al.**

Contribution of KasA analysis to detection of isoniazid resistant Mycobacterium tuberculosis in Singapore.

Antimicrob. Agent chemother. 1999; 43: 2087-9.

**89. Lee ASG., Teo ASM., Wong SY.**

Novel mutations in ndh in isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates.

Antimicrob. Agent Chemother. 2001; 45: 2157-9.

**90. Lee JS., Song CH., Kim CH., et al.**

Depressed interleukin-12 production by peripheral blood mononuclear cells after in vitro stimulation with the 30-kDa antigen in recurrent pulmonary tuberculosis patients.

Med. Microbiol. Immunol. (Berl) 2003; 192: 61.

**91. Liebeschuetz S., Bamber S., Ewer K., Deeks J., Pathan A A., Lalvani A.**

Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study.

Lancet 2004; 364: 2196-203.

**92. Loïez Durocher C., Vachée A., Lemaitre N.**

La résistance du Mycobacterium tuberculosis aux antituberculeux: méthodes diagnostiques.

Ann. Biol. Clin. Mai-Juin 2000 ; 58 (3) : 291-7.

**93. Louis Jeannin.**

Tuberculose pulmonaire et primo-infection tuberculeuse : épidémiologie, diagnostic, évolution, traitement, prévention.

Revue du praticien (Paris). (1997) 47 N°11,97-105.

**94. Mackzness GB.**

The intracellular activation of pyrazinamed and nicotinamed.

Am.Rev.Tuberc. 1995; 74:718-28

**95. Manchanda RK., Chauhan S., Lakhera P.**

Evaluation of Homoeopathic drugs in the treatment of tuberculosis (a clinical trial), Dilli Homoeopathic

Anusandhan Parishad, 2000; [Consulté le 26 février 2003].

**96. Mdluli K., Slayden RA., Zhu Y., et al.**

Inhibition of a Mycobacterium tuberculosis beta- ketoacyl ACP synthase by isoniazid.

Sci.1998; 280: 1607-10.

**97. Minestere de la santé publique ., DELM.**

Données épidémiologiques des maladies sous surveillance, bilan année 1997.

Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Juin 1999 ; 32 : 6-13.

**98. Moulin M., et Coll.**

Pharmacologie,

Connaissance et pratique, 2ème édition, 2002.

**99. Murray J F.**

La tuberculose dans le monde : situation et perspective en l'an **2001**.  
Rev. Mal. Respir. 2001; 18: 479-484.

**100. Olivier C.**

BCG et Tuberculose infantile en France.  
Le concours médical 2000; N°11 :754-758.

**101. Organisation mondiale de la santé OMS**

WHO/CDS/TB/2000.279. Lignes directives relatives à la mise en place des projets pilotes « DOTS- PLUS » pour la prise en charge de la tuberculose à bacilles multirésistants (TB-MR).

**102. Organisation mondiale de la santé OMS**

Antituberculosis drugs for DOTS-Plus.  
Geneve 2001.

**103. OMS/ TUBERCULOSE**

Http:// [www.Who.int/media centre/ Factsheets/fs104/fr/](http://www.Who.int/media centre/ Factsheets/fs104/fr/)

**104. OMS.**

Tuberculose pharmacorésistante: dix fois plus fréquente en Europe de l'Est et en Asie centrale.  
Communiqué de presse, 2004.

**105. OMS.**

Synthèse du rapport 2005.  
WHO Report 2005.

.

**106. Orme I.M.**

Prospects for new vaccines against tuberculosis.  
Trends in **microbiology**, 1995; 3: 401-404.

**107. Orme I.M.**

Prospects for new vaccines against tuberculosis by DNA injection.  
Nature, 1996; 2 (8): 888-892.

**108. Orme I.M.**

Progress in the development of new vaccines against tuberculosis.  
Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 1997; 1: 95-100

- 109. Pablos-Mendez A., Raviglione MC., Laszlo A., et al.**  
Global surveillance for antituberculosis-drug resistance. 1994-1997.  
N. Engl. J. Med. 1998 ; 338 : 1641-1649.
- 110. Pai M., Riley L W., Colford J M., Jr.**  
Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis.  
A systematic review. Lancet Infect. Dis. 2004; 4: 761-76.
- 111. Pathan A A., Wilkinson K A., Klenerman P., McShane H., Davidson R N., Pasvol G., et al.**  
Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-gamma-secreting CD4 T cells in Mycobacterium tuberculosis-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment.  
J. Immunol. 2001; 167: 5217-25.
- 112. Poisson Y., Marjanovic Z., Bordan P., Georges C., Farge.**  
Re-émergence de la tuberculose et précarité socio-économique.  
Rev. Méd. Int, 1998 ; 19(9) : 649-657.
- 113. Porter J.**  
Epidémiologie de la tuberculose en l'an 2000.  
Actes du colloque. 9-20.
- 114. Programme National de Lutte contre la Tuberculose au Sénégal (PNT).**  
Synthèse des rapports annuels de déclaration et de taux de détection de la tuberculose.  
SNGE/DHSP/MSPAS, Sénégal, 2004.
- 115. Programme National de Lutte contre la Tuberculose au Sénégal (PNT).**  
Rapport d'activité.  
SNGE/DHSP/MSPAS, Sénégal, 2004.
- 116. Programme National de Lutte contre la Tuberculose au Sénégal (PNT).**  
Notification des cas de la cohorte 2005.
- 117. Ramaswamy SV., Amin AG., Goksel S., et al.**  
Molecular genetic analysis of nucleotide polymorphisms associated with ethambutol resistance in human isolates of Mycobacterium tuberculosis.  
Antimicrob. Agents chemother. 2000; 44: 326-36.

- 118. Rinder H., Mieskes KT., Tortoli E., et al.**  
Detection of embB codon 306 mutation in ethambutol resistant Mycobacterium tuberculosis directly from sputum samples: a low-cost, rapid approach.  
Mol. Cell Probes 2001; 15: 37-42.
- 119. Salmeron S., et Coll.**  
Pneumologie,  
le livre de l'interne, 1998, 257-274.
- 120. Santé Canada. La tuberculose, 1998**  
Résultats des épreuves de sensibilité déclarés au Système de surveillance du Réseau canadien des laboratoires de tuberculose.  
Ottawa : Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada
- 121. Santé Canada**  
La tuberculose résistante aux antituberculeux au Canada 2000.  
Résultats des épreuves de sensibilité de surveillance de laboratoires de tuberculose.
- 122. Sattar SA., Best M., Sprinthorpe VS., Sanani G.**  
Mycobactericidal testing of disinfectants: an update.  
J. Hosp. Infect. 1995; 30(suppl): S372-S382.
- 123. Sepkowitz KA., Raffal J., Riley L., Kiehn D., Armstrong D.**  
Tuberculosis in the AIDS era.  
Clin. Microbio. Rev. 1995; 8:180-199.
- 124. Sreevatsan S., Stockbauer KE., Pan X., et al.**  
Ethambutol resistance in Mycobacterium tuberculosis: critical role of embB mutations.  
Antimicrob. Agents chemother. 1997; 41: 1677-81.
- 125. Stenger S., Modlin RL., T cell mediated.**  
Immunity to mycobacterium tuberculosis.  
Curr. Opin. Microbiol 1999; 2: 89-93.
- 126. StopTB/Halte à la tuberculose**  
<http://www.stoptb.org/material/news/press/KGoyal.010312.htm>
- 127. Suddep N.R., Mokeerjee A.L., Obasanjo O., Chaisson R.E**  
Errors in the treatment of tuberculosis in Baltimore.  
Chest. 2000; 117, 3: 734-7.

- 128. Taxon RE., Colston MJ Ragno S., et all.**  
Vaccinations against tuberculosis by DNA injection.  
Nature Med , 1996;25: 1909-1915.
- 129. Tissot F., Zanetti G., Francioli P., Zellweger J P., Zysset F.**  
Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size?  
Clin. Infect. Dis. 2005; 40: 211-7.
- 130. Underner M ., Meurice J-C.**  
Tuberculose pulmonaire et primo infection tuberculose.  
Rev. Prat (Paris) 1999 ; 49: 867-76.
- 131. Vandevanter DR., Warren P., Hicky MJ., Stover CK., Shermean DR**  
Mechanism of action of PA824, a new nitroimidazopyran ith activity against Mycobacterium tuberculosis.  
36 th ICAA, New Orléans, 1996; C142.
- 132. Vaylet F., Allard P., Natali F., Marotel C., L'her P.**  
Epidémiologie actuelle de la tuberculose.  
Rev. Pneumologie Clin. 1994; 50: 106-15.
- 133. Veziris N ., Robert J.**  
Tuberculose multirésistante : prise en charge.  
La lettre de l'infectiologie. Tome III- n°5. 2003.
- 134. Vincent., Marchal G.**  
Mycobactérium tuberculosis et son hôte.  
Rev. Prat. 2002 ; N°19. 2111-14.
- 135. Wang L., Turner M O., Elwood R K., Schulzer M., FitzGerald J M.**  
A metaanalysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements.  
Thorax 2002; 57: 804-9.
- 136. Weismer B., Roth G., Hamel U.**  
The causes of severs forms of tuberculosis.  
Pneumologie, 1990; 4, 1: 499-500.

**137. Zellweger J P., Zellweger A., Ansermet S., de Senarclens B., Wrighton-Smith P.**

New T cell. based test correlates better with Tuberculosis exposure than tuberculin skin test.

Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2005; 9: 1-6.

**138. Zimmerli W.**

Infectiologie 2001: Anticorps TNF et tuberculose- Le rêve de la médaille du progrès.

Forum Med. Suisse N° 51/52 décembre 2001; 1273-1274.