



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2024

Thèse N°321

Epidémiologie de la tuberculose dans la région d'Agadir : Apport du GeneXpert

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/10/2024

PAR

M. Hicham HARRAG

Né le 21 Mai 1989 à Youssoufia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Tuberculose - Epidémiologie - Bascilloscopie - GèneXpert - Agadir.

JURY

M.	S. ZOUHAIR Professeur de Microbiologie-Virologie	PRESIDENT
Mme.	K. ZAHLANE Professeur de Microbiologie-Virologie	RAPPORTEUR
M.	Y. EL KAMOUNI Professeur de Microbiologie-Virologie	} JUGES
Mme.	L. ARSALANE Professeur de Microbiologie-Virologie	
Mme.	S. AIT BATAHAR Professeur de Pneumo-phtisiologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Serment d'Hippocrate



Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus. Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.

La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Said ZOUHAIR
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Oualid ZIRAOU
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Liste nominative du personnel enseignants chercheurs permanent

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	ZOUHAIR Said (DOYEN)	P.E.S	Microbiologie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie

09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique

34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
43	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne

58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophthalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICH Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
81	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
82	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie

83	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
84	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
85	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophthalmologie
86	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
87	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
88	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
89	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
90	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
91	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
92	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
93	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
94	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
95	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
96	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
97	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
98	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
99	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
101	TAZI Mohamed Ilias	P.E.S	Hématologie Clinique
102	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
103	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
104	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
105	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virology
106	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
107	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

108	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
111	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
112	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
113	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
114	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
115	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
116	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
117	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
118	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
119	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
120	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
121	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
122	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
123	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
124	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
125	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
126	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
127	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
128	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
129	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
130	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
131	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
132	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique

133	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
134	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
135	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
136	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
137	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
138	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
139	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
140	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
141	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycology
142	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
143	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
144	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
145	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
146	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
147	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
148	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
149	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
150	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
151	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
152	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
153	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
154	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
155	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie

156	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
157	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
158	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
160	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
161	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
162	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
163	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
164	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-pathologique
165	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
166	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
167	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
168	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
169	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
170	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
171	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
172	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
173	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
174	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
175	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
176	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
177	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale

178	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
179	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
180	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
181	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
182	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
183	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
184	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
185	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
186	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie Clinique
187	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
188	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
189	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
190	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
191	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie Clinique
192	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
193	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
194	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
195	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
196	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
197	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
198	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
199	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
200	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
201	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
202	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie

203	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
204	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ag	Pédiatrie
205	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
206	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
207	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycology
208	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
209	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
210	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
211	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
212	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
213	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
214	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
215	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
216	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
217	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
218	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
219	WARDA Karima	MC	Microbiologie
220	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organique
221	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
222	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
223	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
224	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
225	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
226	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
227	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie

228	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
229	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
230	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
231	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
232	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
233	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
234	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
235	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
236	SBAI Asma	MC	Informatique
237	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
238	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
239	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
240	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
241	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
242	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
243	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
244	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
245	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
246	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
247	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
248	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
249	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
250	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
251	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
252	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie

253	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
254	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
255	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
256	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
257	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
258	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
259	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
260	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
261	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
262	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
263	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
264	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
265	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
266	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
267	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
268	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
269	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
270	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
271	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
272	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie Clinique
273	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
274	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
275	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
276	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
277	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie

278	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie–virologie
279	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
280	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato–orthopédie
281	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato–orthopédie
282	AIT–DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
283	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
284	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
285	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
286	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
287	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
288	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio–vasculaire
289	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie–réanimation
290	BENDAOUZ Layla	Pr Ass	Dermatologie
291	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
292	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie
293	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique
294	HOUMAIID Hanane	Pr Ass	Gynécologie–obstétrique
295	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
296	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro–entérologie
297	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie–obstétrique
298	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
299	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
300	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie–obstétrique
301	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
302	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie

303	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie Clinique
304	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie
305	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale
306	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
307	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie
308	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
309	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
310	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
311	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
312	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
313	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
314	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
315	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
316	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
317	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
318	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
319	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
320	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie
321	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
322	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
323	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie
324	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie
325	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
326	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses

327	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
328	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
329	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
330	JENDOUDI Omar	Pr Ass	Urologie
331	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
332	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
333	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
334	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
335	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
336	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
337	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
338	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
339	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
340	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
341	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
342	GHARBI Khalid	Pr Ass	Gastro-entérologie
343	ATBIB Yassine	Pr Ass	Pharmacie Clinique

LISTE ARRETEE LE 24/07/2024



DEDICACES



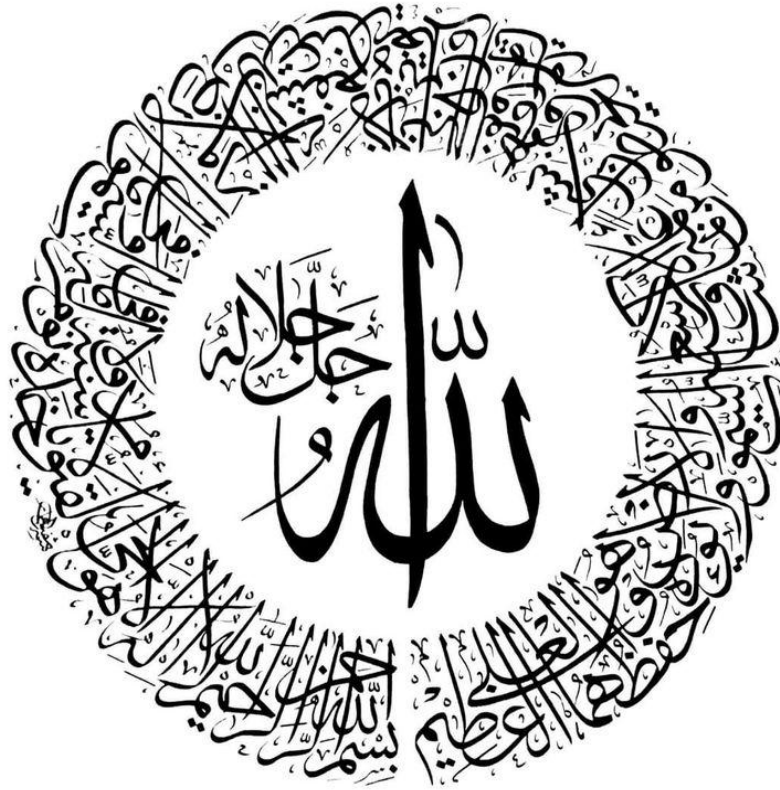
« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust



Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et ma reconnaissance et de dédier cette thèse

Je dédie cette thèse ... 



A Allah Le Tout Puissant.

Oh ! Mon seigneur, Tu m'as fait trébucher pour me permettre de mieux apprécier ta grandeur. Gloire à Toi ! Nous n'avons dû savoir que ce que Tu nous as appris. Certes c'est Toi L'Omniscient, Le Sage.

[Sourate 1 versé : 32.]

A mon Seigneur, miséricordieux et tout puissant, qui possède tous les pouvoirs et qui m'a donné la force d'en arriver là. Je le remercie de m'avoir guidé tout au long de mon parcours, et le prie de m'aider à accomplir mon métier de médecin avec conscience et dignité.

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

*À ma très chère Maman
Madame Aïcha AKHSSAY*

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans, à toi ma mère qui a toujours su être à mon écoute et me comprendre à demi-mot à travers un simple regard, à me reconforter au moment opportun, aucune louange ne saura transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement, et le respect que je porte pour toi, tes sacrifices pour mon bien-être étaient sans limites et le sont encore, Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Qu'Allah, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin....

Je t'aime beaucoup mama

*À mon très cher Père
Monsieur Hassane HARRAG*

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites. Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma gratitude, ma considération et l'amour éternel que je te porte pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être. Merci pour tes sacrifices le long de ces années. Merci pour ta présence rassurante. Merci pour tout l'amour que tu procures à notre petite famille. Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Puisse Dieu être le témoin de ma profonde reconnaissance, te garder et te procurer santé et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Je t'aime papa ! et Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence.

*À mes très chers frères Yassine, et Hanane
je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments
d'amour envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous
unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, et
d'être comblé de bonheur. Merci d'être toujours présentes à
mes côtés et de m'avoir continuellement encouragé.*

*A la mémoire de mes grands-parents
Qui nous ont quittés, paix à leurs âmes, que Dieu le tout
puissant, vous couvre de sa sainte miséricorde et vous accueille
dans son éternel paradis.*

*À toute la famille HARRAG et la famille AKHSSAY petits
et grands*

*En témoignage de mon amour, mon attachement et ma gratitude, mais
aussi en guise de ma reconnaissance pour votre affection, votre soutien et
votre serviabilité, je vous dédie ce travail. Que Dieu le tout puissant vous
garde et vous procure santé et bonheur.*

A mes très chers amis

*Abderrahmane, Fahd, Yassine, Oussama, Adnane, Brahim,
Aboubakre, Ilyass, Mouhamed, Hicham, Othmane, Youssef...*

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos
souvenirs ! Vous êtes pour moi plus que des ami(e)s ! Je ne
saurais trouver une expression témoignant de ma
reconnaissance Et des sentiments de fraternité qu'on partage.
Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés. Je
vous dédie ce travail en témoignage de notre sincère amitié,
que j'espère durera toute la vie.*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer
Merci à tout le personnel du service de Microbiologie « Hôpital
Ibn Tofaïl Marrakech »*

A tout le personnel du CDTMR d'Agadir.

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

*Et enfin, une pensée spéciale à tous les patients en souffrance,
qui nous marquent chaque jour par leurs histoires,
je leur souhaite à tous un prompt rétablissement.*

Que Dieu vous protège tous.



REMERCIEMENTS



A Notre Maître et Président de thèse :
Mr le Professeur Saïd ZOUHAIR
Doyen de la faculté de médecine et de pharmacie de
Marrakech

Je suis très sensible au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider notre jury de thèse.

Je suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous m'avez accueilli.

Veillez trouver dans ce travail, les marques de ma profonde gratitude et l'expression d'une reconnaissance infinie.

A mon maître et Rapporteur de thèse,
Mme le Professeure Kawtar Zahlane

Je suis très touchés par l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce travail et j'espère être à la hauteur.

J'ai toujours trouvé auprès de vous un accueil très chaleureux. Vous avez sacrifié beaucoup de votre temps pour mener à bout ce travail, je suis très reconnaissant des grands efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail. J'ai eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, professionnelles et vos qualités d'enseignantes qui ont toujours suscité mon admiration.

Votre gentillesse, votre bienveillance, votre patience, votre quiétude ont été une source d'inspiration pour moi.

Je vous remercie pour vos conseils et vos encouragements. J'espère que ce travail sera à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon fidèle attachement, de ma profonde gratitude et ma haute estime.

A mon maître et juge,

Mme le professeure Lamiae ARSALANE

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en siégeant dans ce jury. Veuillez croire, cher Maître, à l'assurance de notre respect et ma grande reconnaissance.

A mon maître et juge,

Mr le professeur Youssef EL KAMOUNI

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines. Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.

A mon maître et juge,

Mme le professeure Salma AIT BATAHAR

Je suis très honoré que vous ayez accepté de siéger dans cet honorable jury.

Je vous exprime mes sincères remerciements, admiration et profond respect.



FIGURES & TABLEAUX



Liste des figures

- Figure 1** : La prefecture d'agadir ida-outanane.[5]
- Figure 2** : Provinces et prefectures de la region souss massa selon le nouveau decoupage
- Figure 3** : Technique de lecture des lames
- Figure 4** : Identification de m.tuberculosis par examen direct apres coloration ziehl-neelsen
- Figure 5** : Colonies de m.tuberculosis apres culture en milieu solide lownstein-jensen
- Figure 6** : Aspect microscopique de mycobacterium tuberculosis apres culture
- Figure 7** : Gene rpob region determinant la resistance a la rifampicine
- Figure 8** : Presentation du materiel du systeme genexpert
- Figure 9** : Evolution du materiel du systeme genexpert
- Figure 10** : Preparation de l'echantillon et de la cartouche
- Figure 11** : Resume du demarrage du test.
- Figure 12** : Les etapes de realisation du test genexpert
- Figure 13** : Detection de l'adn de mycobacterium tuberculosis. Pas de mutation associee a la resistance a la rifampicine.
- Figure 14** : Detection de l'adn de mycobacterium tuberculosis associee a une resistance a la rifampicine.
- Figure 15** : Test a la tuberculine
- Figure 16** : Evolution de l'incidence de la tuberculose toute forme entre 2016 et 2021
- Figure 17** : Evolution du nombre des cas de tuberculose pulmonaire
- Figure 18** : evolution de l'incidence de la tuberculose pulmonaire entre 2016 et 2021
- Figure 19** : Distribution de la tuberculose toute forme selon le sexe
- Figure 20** : Repartition de la tuberculose selon les tranches d'age
- Figure 21** : Repartition des cas de tuberculose selon le l'origine des patients
- Figure 22** : Repartition des patients selon les communes de residence
- Figure 23** : Repartition des cas de tuberculose selon le statut de la maladie
- Figure 24** : Repartition des cas de tuberculose selon la forme
- Figure 25** : Repartition des methodes de diagnostic microbiologiques

- Figure 26** : Cas confirmés résistants à la rifampicine
- Figure 27** : Répartition des cas de tuberculose pulmonaire selon l'évolution sous traitement
- Figure 28** : Incidence de la tuberculose pulmonaire dans le monde[20]
- Figure 29** : Répartition régionale de l'incidence notifiée de la tuberculose au Maroc
- Figure 30** : Représentation schématisée de la classification des mycobactéries
- Figure 31** : Examen direct au microscope optique avec coloration de Ziehl-Neelsen.
- Figure 32** : Image de bacilles de Koch au microscope électronique à balayage après coloration digitale (15549x).
- Figure 33** : Structure de la paroi des mycobactéries.
- Figure 34** : Carte génétique du chromosome h37rv du *M. Tuberculosis*.
- Figure 35** : Transmission interhumaine de la tuberculose pulmonaire.
- Figure 36** : Cycle de vie du *M.tuberculosis*.
- Figure 37** : Schéma résumant l'histoire naturelle de la tuberculose pulmonaire
- Figure 38** : Radiographie de thorax montrant une image cavitaire apicale gauche.
- Figure 39** : Reconstruction coronale montrant une image cavitaire apicale droite et des images micronodulaires.
- Figure 40** : Coupe scannographique axiale montrant une pneumonie tuberculeuse avec visualisation de la bronche de drainage.
- Figure 41** : Technique de réalisation et de lecture de l'intradermoreaction à la tuberculine.
- Figure 42** : Aide à l'interprétation de l'intradermoreaction à la tuberculine chez l'adulte.
- Figure 43** : Principe et techniques de réalisation des tests de quantification de l'interféron gamma.
- Figure 44** : Schéma résumant les principes des tests de dépistage de la tuberculose.
- Figure 45** : Technique de recueil des expectorations.
- Figure 46** : Morphologie des bacilles de tuberculose après coloration à l'auramine[79]
- Figure 47** : Morphologie des bacilles de tuberculose après coloration de Ziehl-Neelsen[79]
- Figure 48** : Méthode de coloration à chaud de Ziehl-Neelsen.

- Figure 49** : Colonies de m.tuberculosis apres culture sur milieu de lownstein-jensen.
- Figure 50** : Automate bactec mgit 960 et tube de culture en milieu liquide.
- Figure 51** : Les etapes de realisation du test genxpert.
- Figure 52** : Technique d'hybridation inverse sur bandelette.
- Figure 53** : Microplaque sensititre™ mycotb ast et technique d'utilisation.
- Figure 54** : Schema d'une microplaque sensititre™ mycotb montrant les antibiotiques utilises et leurs concentrations en µg/ml.
- Figure 55** : Evolution des cas et de l'incidence de la tuberculose au maroc entre 1990 et 2020..
- Figure 56** : Repartition de l'incidence de la tuberculose dans les pays d'asie.
- Figure 57** : Repartition de l'incidence de la tuberculose en europe.

Liste des tableaux

Tableau I	:	Quantification des resultats de l'examen direct
Tableau II	:	Incidence de la tuberculose toute forme
Tableau III	:	Incidence de la tuberculose pulmonaire
Tableau IV	:	Repartition des cas de tuberculose selon le sexe
Tableau V	:	Repartition des cas de tuberculose selon les tranches d'age
Tableau VI	:	Distribution des cas de tuberculose selon l'origine geographique
Tableau VII	:	Repartition des patients tuberculeux dans la region d'agadir
Tableau VIII	:	Distribution des cas de la tuberculose selon le statut de la maladie
Tableau IX	:	Repartition des patients selon les antecedents de tuberculose
Tableau X	:	Repartition des patients selon le statut retroviral vih
Tableau XI	:	Repartition des cas de tuberculose selon la forme
Tableau XII	:	Nature des prelevements etudies
Tableau XIII	:	Repartition des resultats des lames examinees au cdtmr agadir
Tableau XIV	:	Repartition des patients selon le resultat du genexpert
Tableau XV	:	Comparaison du test gene xpert mtbrif par rapport a l'examen direct
Tableau XVI	:	Resultat du gene xpert en fonction du statut immunitaire
Tableau XVII	:	Repartition des patients selon la sensibilite a la rifampicine
Tableau XVIII	:	Repartition des patients selon le taux de positivite du genexpert
Tableau XIX	:	Resultat de traitement des cas de tb
Tableau XX	:	La tuberculose en quelques dates
Tableau XXI	:	Classification des antituberculeux.
Tableau XXII	:	Posologie des formes combinees des antituberculeux de premiere ligne chez l'adulte.
Tableau XXIII	:	Spectre antibacterien des antituberculeux de premiere intention[109]
Tableau XXIV	:	Schemas therapeutiques preconises pour le traitement de la tuberculose au maroc.
Tableau XXV	:	Incidences regionales notifiees de la tuberculose au maroc
Tableau XXVI	:	Incidence de la tuberculose dans certains pays d'afrique, d'asie et l'europa.

- Tableau XXVII:** Comparaison des tranches d'age atteinte par la tuberculose selon la litterature
- Tableau XXVIII :** Comparaison du sex-ratio selon la litterature
- Tableau XXIX :** Comparaison de l'origine geographique des patients tuberculeux selon la litterature
- Tableau XXX :** Comparaison de la co-infection tuberculose-vih selon la litterature
- Tableau XXXI :** Comparaison de la localisation de la tuberculose selon la litterature.
- Tableau XXXII :** Comparaison de la positivite de la recherche de bk par l'examen direct selon la litterature.
- Tableau XXXIII :** Comparaison de la positivite de la recherche de bk par technique de biologie moleculaire (genexpert) selon la litterature.
- Tableau XXXIV:** Comparaison des taux de resistance a la rifampicine par genexpert selon la litterature.
- Tableau XXXV :** l'evolution sous traitement selon la litterature.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

ADN	:	Acide désoxyribonucléique
ADP	:	Adénopathie
AEG	:	Altération de l'état général
AMI	:	Amikacine
AMX/CLV	:	Amoxicilline/Clavulanate
BAAR	:	Bacille-acido-alcolo-resistant
BCG	:	Bacille de Calmette et Guérin
BK	:	Bacille de Koch
CDTMR	:	Centre de tuberculose et des maladies respiratoires
CEMOVIS	:	Cryo-Electron Microscopy of Vitreous Sections
CFZ	:	Clofazimine
CLN	:	Cilastatine
CLR	:	Clarithromycine
CM	:	Capréomycine
CYC	:	Cycloserine
DPP	:	Dérive protéique purifiée
EMB	:	Ethambutol
ETH	:	Ethionamide
FQ	:	Fluoroquinolones
IDR	:	Intradermo-réaction
INFγ	:	Interferon Gamma
INH	:	Isoniazide
IPM	:	Imipénème
ITL	:	Infection tuberculeuse Latente
KAN	:	Kanamycine

LAB	:	Liquide d'aspiration bronchique
LCR	:	Liquide céphalo rachidien
LFX	:	Lévoﬂoxacine
LJ	:	Lowenstein–Jensen
LZD	:	Linézolide
MDR–TB	:	Tuberculose Multirésistante
MGIT	:	Mycobacterial Growth Indicator Tube
MODS	:	Microscopic observation drug susceptibility
MTB	:	Mycobacterium Tuberculosis
MTB/RIF	:	Mycobacterium tuberculosis complex and resistance to rifampin
MTC	:	Mycobacterium Tuberculosis Complex
MXF	:	Moxifloxacin
NGS	:	New Genome Sequencing
OFL	:	Ofloxacin
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
PAS	:	Acide para–amino salicylique
PCR	:	Polymérase Chain Réaction
PIT	:	Primo–infection tuberculeuse
PNLAT	:	Programme National de la Lutte antituberculeuse
PTO	:	Prothionamide
PvVIH	:	Personne vivant avec le VIH
PZA	:	Pyrazinamide
RFB	:	Rifabutine
RH	:	Rifampicine–Isoniazide
RHZ	:	Rifampicine–Isoniazide–Pyrazinamide
RHZE	:	Rifampicine–Isoniazide–Pyrazinamide–Ethambutol
RIF	:	Rifampicine

RR-TB	:	Tuberculose résistante à la rifampicine
STAG -TB	:	Strategic and technical advisory groupe for tuberculose
STR	:	Streptomycine
TB	:	Tuberculose
TDM	:	Tomodensitométrie
TEP	:	Tuberculose extra-pulmonaire
THZ	:	Thioacétazone
TM	:	Tuberculose maladie
TP	:	Tuberculose pulmonaire
TRD	:	Térizidone
TTF	:	Tuberculose toutes formes
UICTMR	:	Unité internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires
VIH	:	Virus d'immunodéficience humaine
WGS	:	Whole Genome Sequencing



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	4
I. Matériels d'étude :	5
1. Type et période d'étude :	5
2. Critères d'inclusion :	5
3. Critères d'exclusion :	5
4. Cadre et lieu d'étude :	6
4.1 Découpage administratif :	6
4.2 Superficie et densité :	8
II. Méthodologie d'étude :	9
1. Recueil des données :	9
2. Diagnostic direct :	10
2.1 Phase pré analytique:	10
2.2 Examens microbiologiques :	10
3. Diagnostic indirect :	24
3.1 Intradermoréaction à la tuberculine (IDR) :	24
3.2 Test Quantiferon :	25
4. Analyse statistique des données :	25
5. Considérations éthiques :	25
RESULTATS	26
I. Données épidémiologiques:	27
1. Évolution du recrutement des cas par année :	27
1.1 Incidence de la tuberculose toute forme :	27
1.2 Incidence de la tuberculose pulmonaire :	29
2. Population affectée par la tuberculose :	31
2.1 Répartition de la tuberculose selon le sexe :	31
2.2 Répartition des cas de tuberculose selon de l'âge :	32
2.3 Répartition des cas de tuberculose selon l'origine démographique :	33
II. Données cliniques :	36
1. Répartition des cas de tuberculose selon le statut de la maladie :	36
2. Antécédents :	37
2.1 Antécédents de tuberculose :	37
2.2 Répartition des patients selon le statut rétroviral VIH :	38
3. Répartition de la tuberculose selon la forme :	39

III. Données paracliniques :	40
1. Nature des prélèvements :	40
2. Données microbiologiques :	41
2.1. Répartition des résultats des lames examinées au CDTMR	
Agadir:	41
2.2. Répartition des patients selon le résultat du GeneXpert :	42
2.3. Comparaison du test Gène Xpert MTBRIF par rapport à l'examen direct :	43
2.4. Résultat du Gene Xpert en fonction du statut immunitaire :	43
2.5. Répartition des patients selon la sensibilité à la rifampicine :	43
2.6. Répartition des patients selon le taux de positivité du GeneXpert :	44
IV. Evolution sous traitement:	45
DISCUSSION	47
I. Rappels théoriques :	48
1. Histoire de la tuberculose :	48
2. Epidémiologie :	50
II. Etiopathogenie :	54
1. Agent pathogène :	54
1.1. Définition :	54
1.2. Nomenclature :	54
1.3. Caractère bactériologiques :	56
III. Physiopathologie de la tuberculose :	64
1. Aspects cliniques	67
1.1. Tuberculose pulmonaire :	67
1.2. La miliaire tuberculeuse :	68
1.3. La tuberculose extra-pulmonaire :	69
IV. Diagnostic de la tuberculose :	69
1. L'imagerie thoracique :	69
2. Tests de dépistage :	72
2.1. Intradermoréaction à la tuberculine :	72
2.2. Tests de quantification de l'interféron gamma (INF γ) :	74
3. Diagnostic de laboratoire :	76
3.1. Les prélèvements :	76

3.2. Examen microscopique direct :	77
3.3. Mise en culture :	79
3.4. Techniques moléculaires :	82
4. Tests phénotypiques :	85
5. Tests génotypiques :	88
V. Traitement :	89
1. Principe et but :	89
2. Moyens thérapeutiques :	90
2.1 Antibiotiques de première ligne :	91
2.2 Antituberculeux du 2 ^{eme} intention :	92
3. Indications :	93
3.1 Règles générales de la conduite du traitement : [111]	93
3.2 Tuberculose pharmaco-sensible :	93
3.3 Tuberculose pharmaco-résistante :	96
3.4 Prévention :	97
3.5 Chimio prophylaxie :	98
VI. Discussion des résultats :	99
1. Données épidémiologiques:	99
1.1 Incidence:	99
1.2 L'âge :	104
1.3 Sexe :	105
1.4 Origine géographique :	106
RECOMMANDATIONS.....	116
CONCLUSION	118
RESUMES	120
ANNEXES	126
BIBLIOGRAPHIE.....	129



INTRODUCTION



La tuberculose est une maladie infectieuse et contagieuse due principalement au bacille de KOCH (BK ou *Mycobacterium tuberculosis*). Ce dernier appartient aux complexes tuberculosis (MTBC) qui comprend également *M. africanum* et *M. bovis*.^[1] Cette maladie constitue un problème majeur de santé publique dans le monde. Elle touche tous les pays et toutes les tranches d'âge, mais c'est une maladie évitable et dont on peut guérir.

Selon le rapport sur la tuberculose dans le monde publié en 2023 par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), la tuberculose demeure la maladie infectieuse la plus meurtrière, juste derrière la COVID-19. On estime que 10,6 millions de personnes ont développé la maladie en 2022 (contre 10,3 millions en 2021 et 10,0 millions en 2020.) Cela concerne 55% d'hommes, 33% de femmes et 12% d'enfants (âgés de 0 à 14 ans) ; et que 1,3 million de personnes sont décédées de la tuberculose (contre 1,4 million en 2020 et 2021) dont 167 000 parmi les personnes séropositives pour le VIH. La charge de la tuberculose pharmaco résistante a également augmenté de 3.3% entre 2021 et 2022, en effet 410000 nouveaux cas de tuberculose résistante à la rifampicine (MDR/RR-TB) ont été enregistrés en 2022.^[2]

La répartition des cas de tuberculose dans le monde est inégale. Parmi tous les nouveaux cas de tuberculose enregistrés en 2022, 87% sont survenus dans les 30 pays à forte prévalence de tuberculose, avec plus des deux tiers du total mondial au Bangladesh, en Chine, en République démocratique du Congo, en Inde, en Indonésie, au Nigeria, au Pakistan et aux Philippines.^[3]

La mortalité et la morbidité importantes observées dans les pays en développement s'expliquent en partie par une fréquence élevée de la co-infection avec le VIH. La tuberculose est un des principaux facteurs de mortalité chez les personnes vivantes avec le VIH. Au moins un décès sur quatre est attribué à la tuberculose chez les PvVIH.

Récemment, un deuxième facteur de gravité s'est surajouté au VIH ; il s'agit de l'émergence de la tuberculose à germes multirésistants et ultrarésistants qui ne viennent qu'aggraver l'état d'urgence décrété par l'OMS depuis plus de 20 ans.

La confirmation du diagnostic de la tuberculose a toujours été difficile chez les patients vivants avec le VIH, lié à la faible sensibilité de la bacilloscopie sur ce terrain qui ne dépasse pas 20% mais aussi la culture des échantillons bien que présentant plusieurs avantages par rapport à la bacilloscopie pose un certain nombre d'inconvénients tels que : des infrastructures complexes, un niveau de sécurité biologique et une durée de l'examen qui peut aller de deux semaines à huit semaines en fonction des milieux de culture.

Cependant ces dernières années, la recherche sur la tuberculose a bénéficié de plusieurs avancées dans le domaine de l'immunopathologie, du diagnostic, du traitement et de la vaccination. Les améliorations notées au plan diagnostique ont permis d'augmenter la sensibilité et surtout la rapidité du diagnostic par la mise en place de nouveaux outils, essentiellement de biologie moléculaire dont le test Xpert/ MTB/Rif ou GeneXpert MTB/RIF.

L'OMS a approuvé l'utilisation de ce test depuis Décembre 2010 et le recommande comme test pour le diagnostic initial en cas de suspicion de tuberculose multirésistante ou de tuberculose associée au VIH.

De plus, l'OMS estime qu'il peut être considéré comme test de seconde intention après la microscopie dans les zones de faible prévalence pour la tuberculose multirésistante et le VIH particulièrement sur les prélèvements à frottis négatif.

Au Maroc, le Programme National de Lutte Antituberculeuse (PNLAT) assure gratuitement toutes les prestations de prévention et de prise en charge des malades atteints de tuberculose dans tous les établissements de soins de santé. En 2021 un total de **29.327** cas, a été notifié et mis sous traitement au niveau des structures du Ministère de la Santé.[4]

L'objectif de notre présent travail est de dresser un profil épidémiologique de la tuberculose dans la région d'Agadir, et l'apport du GeneXpert, ainsi qu'à comparer les résultats retrouvés avec les données nationales et celles de la littérature, durant une période de six années 2016,2017, 2018, 2019,2020,2021.



*MATERIEL
ET METHODES*



I. Matériels d'étude :

1. Type et période d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive et analytique, portant sur 2445 cas de tuberculose toutes formes confondues suivis au niveau du centre de diagnostic et traitement de la tuberculose et des maladies respiratoires (CDTMR) à AGADIR.

C'est une étude réalisée sur une période de 6 ans allant du Janvier 2016 au Décembre 2021.

2. Critères d'inclusion :

- Les patients inclus dans notre étude sont :
- Les nouveaux cas ou précédemment traités atteints de tuberculose toutes formes confondues diagnostiqués au niveau du CDTMR d'Agadir, et dont le diagnostic a été posé devant : Des examens bactériologiques positifs.
- Les patients pris en charge au niveau du CDTMR mais perdu de vue.
- Tous les patients inclus dans notre étude ont bénéficié d'un éventuel suivi et évaluation sous traitement.

3. Critères d'exclusion :

- Les patients exclus dans notre étude sont :
 - Les patients non pris en charge au niveau du CDTMR d'Agadir.
 - Les patients suspectés d'être atteints de la tuberculose en dehors de la période de notre étude.

4. Cadre et lieu d'étude :

4.1 Découpage administratif :

- La préfecture d'Agadir Ida-Outanane est composée de 13 collectivités territoriales, dont une commune urbaine (ou municipalité) : Agadir, son chef-lieu qui comprend :
- 7 Districts Urbains: (Agadir océan – Agadir centre – Anza – Bensergao – Tikiouine – le Port – Souk el Ahad)
- Les 12 communes rurales restantes sont rattachées à 6 caïdats, eux-mêmes rattachés à 2 cercles :
- Cercle d'Agadir-Banlieue :
- Caïdat d'Amskroud : Amskroud et Idmine ;
- Caïdat de Drargua : Drargua ;
- Cercle d'Agadir-Atlantique :
- Caïdat d'Aourir : Aourir ;
- Caïdat de Taghazout : Taghazout et Aqsri ;
- Caïdat d'Imouzzer : Imouzzer, Tiqqi, Tadrart et Aziar ;

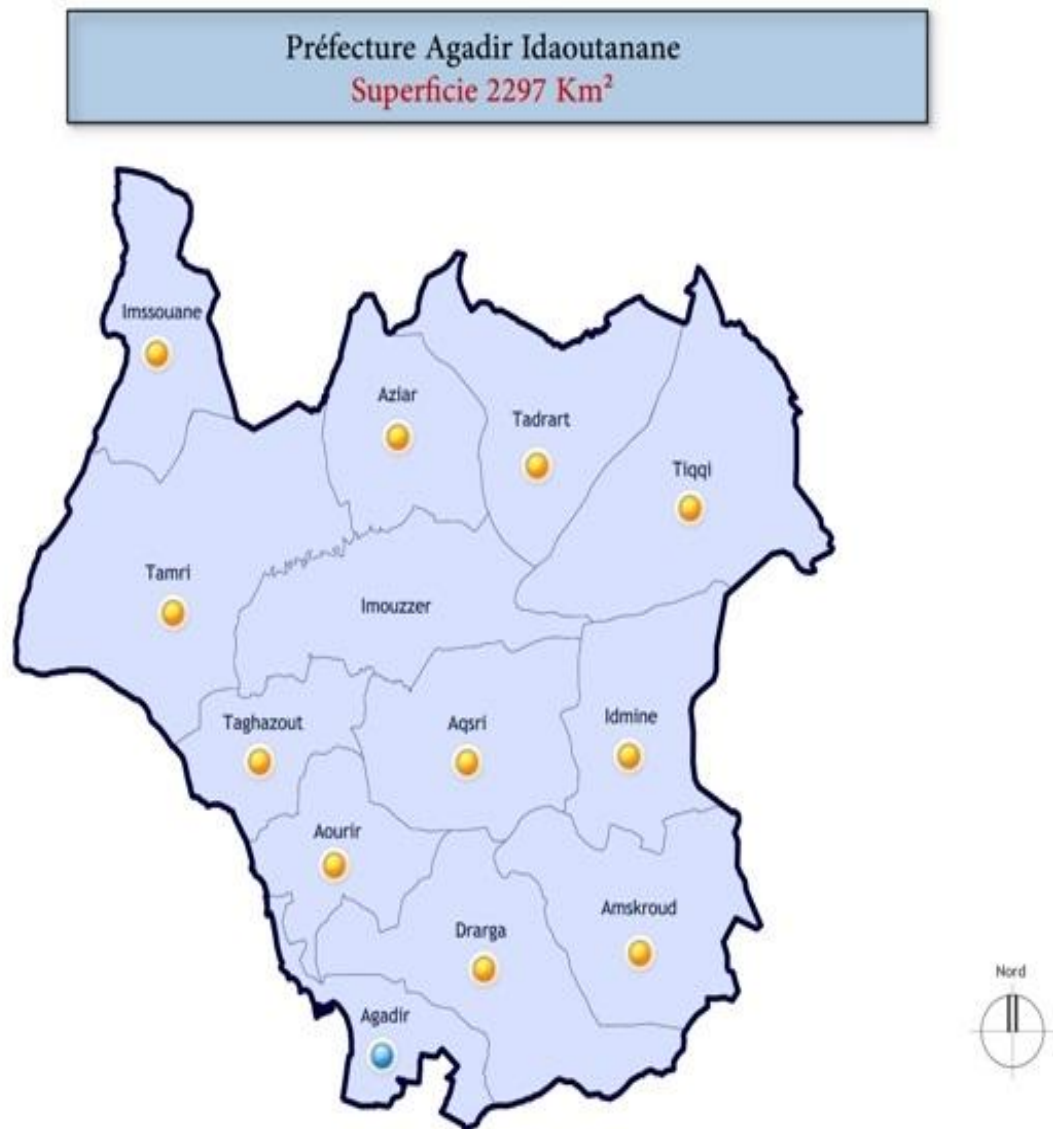


Figure 1 : La préfecture d'Agadir Ida-Outanane.[5]

4.2 Superficie et densité :

La région d'Agadir s'étend sur une superficie de 2297 Km². Elle est bordée par :

- La province d'Essaouira au nord ;
- La province de Taroudant à l'est ;
- La préfecture d'Inezgane–Aït Melloul au sud ;
- L'océan Atlantique à l'ouest.

Sa population est estimée à 941839 milles habitants en 2020.[6] soit 17% de la population régionale. La densité de population est de l'ordre de 263 habitants au km² (deuxième densité régionale).[5]

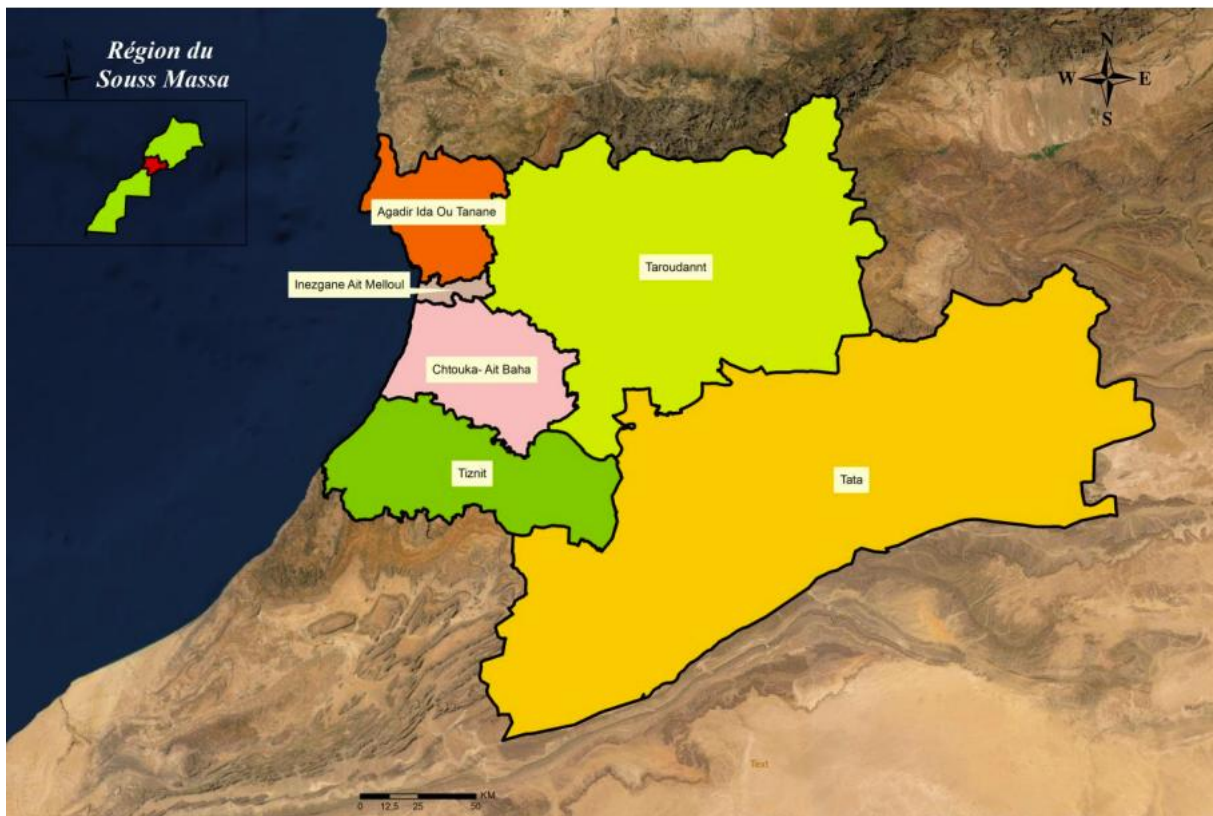


Figure 2 : Provinces et préfectures de la région Souss Massa selon le nouveau découpage

II. Méthodologie d'étude :

1. Recueil des données :

Les données ont été obtenues à partir de la base de données informatisée du CDTMR de la ville d'Agadir concernant les patients atteints de la tuberculose toute forme confondue.

Les données étaient recueillies sur une fiche d'exploitation réalisée à cet effet comportant les données suivantes :

- Age
- Sexe: Masculin / Féminin
- Milieu: Rural / Urbain
- Antécédents: Terrain ID / Déjà traité pour Tuberculose.
- Type de prélèvement: Expectorations / Tubage / LCR / pus /urine.
- Localisation: Pulmonaire / Extra-pulmonaire
- Examen biologique:
 - Examen direct
 - GèneXpert
- Suivi biologique: Oui ou Non
- Tuberculose: Oui ou Non

2. Diagnostic direct :

2.1 Phase pré analytique:

En cas de suspicion de tuberculose pulmonaire, chez chaque patient 3 échantillons d'expectoration (1 par jour, 3 jours successifs) ont été recueillis au sein du CDTMR dans un récipient stérile, le matin à jeun, lors d'un effort de toux précédée d'une inspiration profonde. En cas de suspicion de tuberculose extrapulmonaire par le médecin traitant, un prélèvement de pus, de LCR, de ponction ganglionnaire, de liquide péritonéal et pleural ou d'un fragment de biopsie a été recueilli et acheminé rapidement au laboratoire de référence.

2.2 Examens microbiologiques :

a. Examen direct :

À l'aide d'une pointe de diamant, et sur l'extrémité de la lame on marque le numéro du prélèvement. Un frottis ni trop fin ni trop épais est réalisé à partir du prélèvement, et étalé sur la zone centrale de la lame grâce à un mouvement continu de rotation. Le frottis est ensuite laissé sécher à l'air pendant environ 30 minutes ou sur une plaque chauffante à température moyenne pendant environ 10 minutes.

❖ Coloration Ziehl-Neelsen :

La lame fixée est placée sur le support de coloration, puis on recouvre cette dernière avec la fuchsine phéniquée pendant 5 min, on rince la lame délicatement à l'eau courante pour écarter l'excès de fuchsine phéniquée. Cette étape est donc suivie d'une décoloration en recouvrant la lame d'acide sulfurique dilué à 25% ensuite les laissé agir pendant trois minutes. Après le lavage à l'eau, la lame est recouverte d'alcool à 90° pendant cinq minutes. Une fois rincée, le frottis est recoloré par une solution de bleu de méthylène pendant environ 30 secondes à une minute, ensuite la lame est rincée à l'eau du robinet et laissée sécher.

❖ **Lecture et résultat des frottis :**

La lecture des lames colorées se fait par le microscope optique à l'immersion objectif 100 x et avec des oculaires de 10. C'est-à-dire grossissement final de 1000. Il faut examiner au moins 100 champs, ce qui requiert environ 15 minutes avant de déclarer une lame négative. Trois balayages du frottis doivent être réalisés (figure 3).

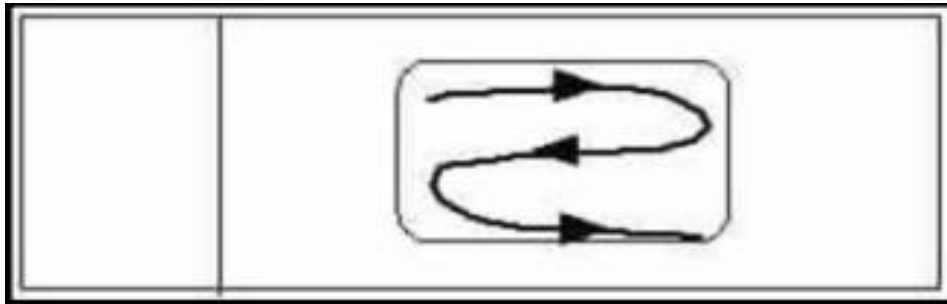


Figure 3 : Technique de lecture des lames

Les Bacilles acido-alcoolo-résistants (B.A.A.R.) sont colorés en rouge-violet sur un fond bleu (figure 4).

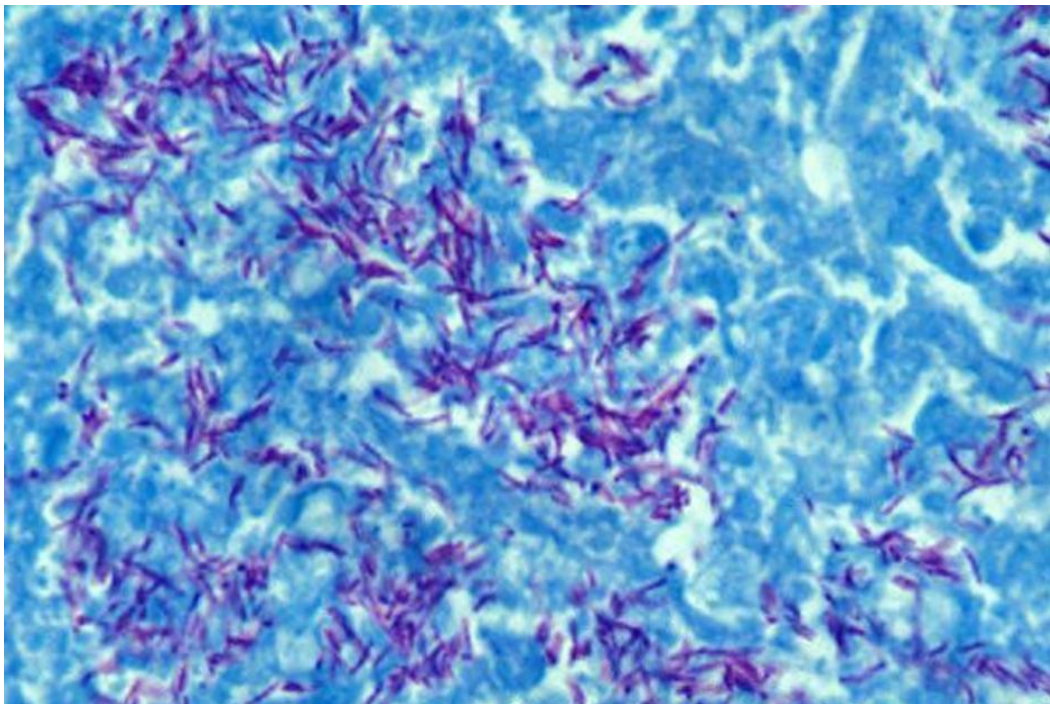


Figure 4 : Identification de M.tuberculosis par examen direct après coloration Ziehl-Neelsen

Les résultats de l'examen direct ont été quantifiés avec la Codification OMS/UICTMR* (UICTMR : union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires) (Tableau I).

Tableau I : Quantification des résultats de l'examen direct

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

b. Traitement et mise en culture sur milieu de Löwenstein Jensen :

Pour tous les échantillons respiratoires (Expectorations), avant d'être cultivés, une étape de décontamination et d'homogénéisation est indispensable, afin d'éliminer toute flore commensale, en libérant les bactéries emprisonnées dans les mailles du mucus, préalablement à l'ensemencement des prélèvements.

En revanche, les prélèvements provenant de sites fermés (LCR, liquides de séreuses, biopsie ganglionnaire, moelle osseuse, pus de collection fermée...) ne nécessitent pas une étape de décontamination. Le traitement pré-analytique des échantillons comprend une étape de décontamination–fluidification, pour éviter le surcroît de l'organisme commensal qui peut être présent dans l'échantillon. Cette étape est donc suivie d'une neutralisation puis les prélèvements sont concentrés par centrifugation à 3000 tours/min pendant 20 minutes, afin d'augmenter la sensibilité de la détection du fait que la quantité de germes dans le prélèvement pouvant être faible.

❖ **Ensemencement :**

A raison de 0,2 ml du culot de centrifugation homogénéisé et riche en bacilles a été ensemencé dans chaque tube de Löwenstein Jensen LJ

❖ **Incubation :**

Les tubes LJ sont incubés pendant 28 jours à 37°C en position horizontale. Les bouchons des tubes sont dans un premier temps dévissés pour permettre l'évaporation de l'inoculum (3 à 4 jours) et vissés ensuite, car les colonies de bacilles tuberculeux ne prennent un aspect typique que si la partie liquide de l'inoculum est bien évaporée. Les tubes ne seront fermés qu'après évaporation complète.

Mycobacterium tuberculosis donne des colonies caractéristiques sur milieu Loewenstein-Jensen (figure 5).



Figure 5 : Colonies de *M.tuberculosis* après culture en milieu solide Lownstein-Jensen

c. Examen direct sur culture :

Les cultures positives sont confirmées par un examen direct après coloration de ZA (figure 6).

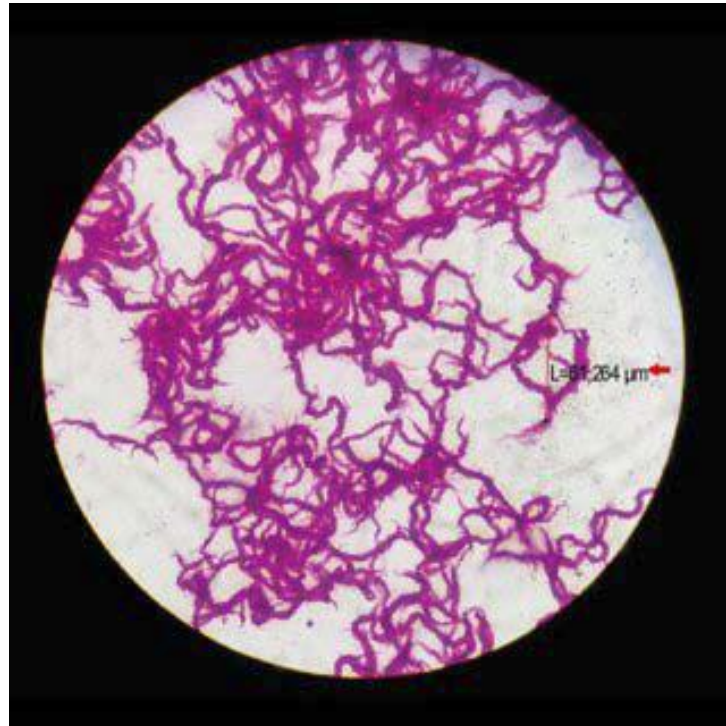


Figure 6 : Aspect microscopique de Mycobacterium Tuberculosis après culture

d. Test Xpert MTB/RIF :

❖ Données générales [7], [8] :

De nouveaux outils de diagnostic de la tuberculose (TB) sont apparus ces dernières années. Un test automatisé d'identification des acides nucléiques, le Xpert® MTB/RIF (GeneXpert, Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) a été récemment élaboré et semble prometteur pour le diagnostic de la tuberculose et la détection de la résistance à la rifampicine au niveau périphérique.

Depuis l'approbation de ce test par le Strategic and Technical Advisory Group for TB (STAG-TB) en Septembre 2010, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fortement plaidé pour sa mise en œuvre rapide et sur une large échelle. Le test MTB/RIF est un test à usage unique, avec un système de cartouches qui peut fonctionner à des températures de 15 à 30°C même dans des environnements très humides. Il est facile de former les agents de santé à son utilisation. Il n'y a pratiquement pas de risques de contamination croisée des échantillons et il n'est pas nécessaire de disposer d'un environnement spécifique de sécurité biologique.

Les examens pour des maladies autres que la tuberculose peuvent être pratiqués en utilisant la même plateforme GeneXpert : C'est le cas pour l'infection à staphylococcus aureus et la méningite entérovirale ; d'autres applications sont en cours de développement comme la mesure de la charge virale, le dépistage de l'hépatite. La simplicité du test permet sa mise en œuvre quasiment partout, ce qui n'est pas le cas des techniques de culture qui exigent un environnement de laboratoire spécifique et coûteux. Le test fournit des résultats en quelques heures, un avantage énorme par comparaison aux cultures. Toutefois, certaines caractéristiques de cet outil peuvent poser des problèmes opérationnels : la durée de vie des cartouches n'est que de 18 mois, une électricité très stable est indispensable, l'instrument doit être recalibré chaque année, la température maximale acceptable est un élément critique, le coût subventionné d'un test y compris le coût de l'équipement et de sa recalibration est d'environ 320 US\$ et l'élimination en toute sécurité de grands volumes de cartouches en plastique peut être problématique.

❖ **Intérêt du test**

L'intérêt du test XpertMTB/Rif est triple :

- Rapidité de diagnostic de la tuberculose en un temps record de 2 heures
- Recherche d'une mutation du gène *rpoB* synonyme de résistance à la rifampicine, un des antituberculeux majeurs.

Son utilisation facile ne nécessitant pas une qualification particulière. (figure 7).

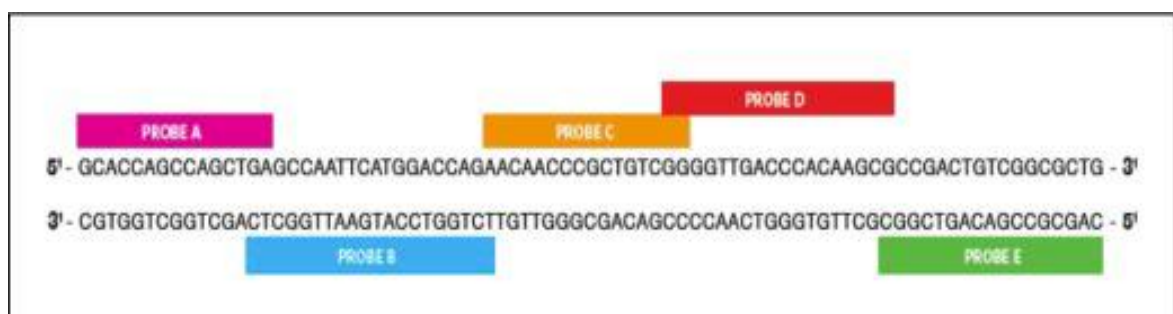


Figure 7: Gène *rpoB* région déterminant la résistance à la rifampicine

❖ **Procédure de test Xpert MTB/RIF :**

Présentation du test :

Le système est composé :

- D'un appareil;
- D'un ordinateur personnel ;
- D'un lecteur de codes-barres;
- D'un logiciel préinstallé pour effectuer des tests sur des échantillons prélevés et afficher les résultats ;
- Des cartouches jetables à usage unique, contenant des réactifs PC lyophilisés.



Figure 8 : Présentation du matériel du système GeneXpert



Figure 9 : Evolution du matériel du système GeneXpert

❖ **Principes et procédures : (Figure 10)**

Le système geneXpert intègre et automatise le traitement d'échantillons, l'amplification d'acide nucléique et la détection des séquences cibles dans des échantillons simples ou complexes, par PCR en temps réel et par PCR après transcription inverse. Il comprend des réactifs pour la détection des mycobactéries du complexe tuberculosis et pour la résistance à la rifampicine.

❖ **1ère étape :**

La préparation de l'échantillon consiste en une fluidification et décontamination de l'échantillon :

- Pour les prélèvements muqueux ou purulents (expectoration, pus) le transfert se fait dans un pot conique de 2 ml maximum de produits biologiques.
- Pour les produits liquides (aspiration bronchique ou gastrique, LCR ...), le prélèvement transféré dans un pot conique sera centrifugé pendant 20 minutes à 3500 tours. Ensuite, le surnageant sera vidé et 2 ml maximum du culot seront utilisés.

- Pour chacun des échantillons, on ajoute le réactif d'échantillon à l'échantillon en respectant les proportions (2ml de réactif pour 1ml du produit). Le pot conique est agité énergiquement 10 à 20 fois, avec chaque va-et-vient correspondant à une agitation.
- Puis l'échantillon est conservé pendant 15 minutes à l'air ambiant. Entre 5 et 10 minutes d'incubation, on agitera de nouveau le pot 10 à 20 fois pour s'assurer de l'absence d'agglomérats.
- Un numéro d'identification de l'échantillon sera noté sur chaque cartouche.
 - L'étape suivante consiste en une préparation de la cartouche :
- L'échantillon liquide sera transféré par aspiration dans une pipette de transfert jusqu'à ce que le ménisque se trouve au-dessus du repère minimal.
- Puis transfert de l'échantillon dans le port ouvert de la cartouche.
- Ensuite, on referme le couvercle d'un coup sec.

Ainsi, après transfert de l'échantillon dans la cartouche, le test doit démarrer dans les 30 minutes.

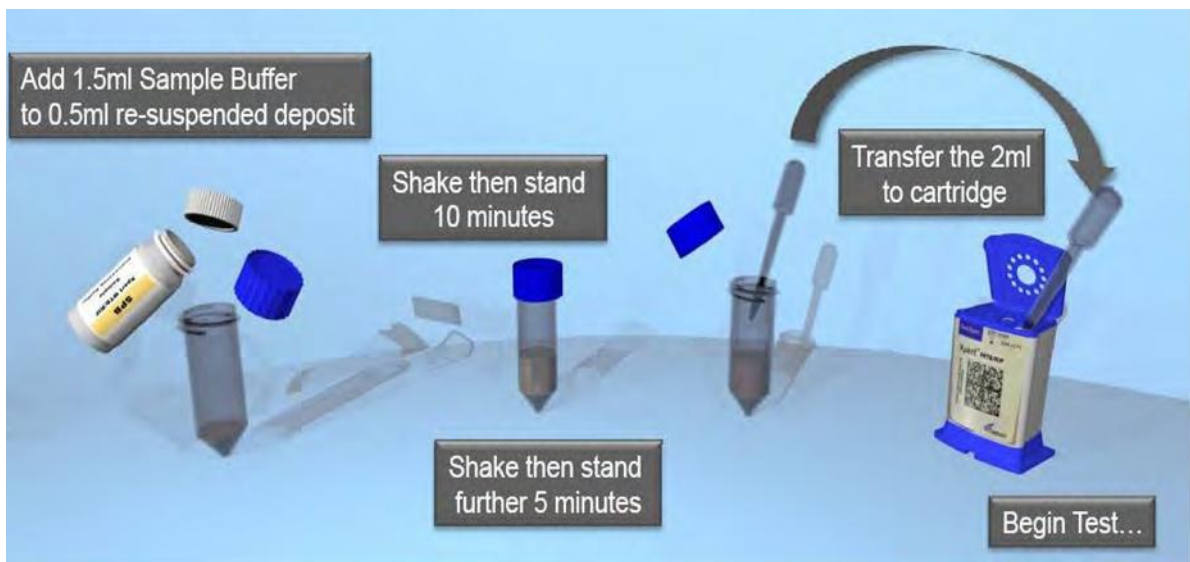


Figure 10: Préparation de l'échantillon et de la cartouche

- Démarrage du test : (Figure 11)
- Allumez l'ordinateur et mettez sous tension l'appareil GeneXpert
- Sur le bureau Windows, double clic sur l'icône Dx GeneXpert.
- Ouvrez la session du logiciel Dx GeneXpert system en utilisant votre nom d'utilisateur et votre mot de passe.
- Dans la fenêtre GeneXpert, cliquez sur créer le test. La boîte de dialogue Scan cartridge Barcode s'affiche.
- Scanner le code-barre sur la cartouche et la fenêtre <<create>> apparaît.
- Dans la case N° d'ID, scanner ou saisir le numéro de l'échantillon.
- Cliquer sur <<Start test>> (démarrer le test) et dans la boîte de dialogue qui suit, saisir votre mot de passe.
- Ouvrir la porte du module de l'appareil dont le voyant vert clignote et charger
- La cartouche.
- Fermer la porte. Le test démarre et le voyant vert cesse de clignoter. Lorsque le test est terminé, le voyant vert s'éteint.
- Attendre que le système déverrouille la porte du module à la fin de l'analyse avant de l'ouvrir et de retirer la cartouche.



Figure 11 : Résumé du démarrage du test.

❖ Protocole automatisé Xpert MTB/RIF (Figure 12):

- L'échantillon se combine avec le contrôle du traitement de l'échantillon.
- Le filtre capture l'échantillon.
- Les cellules lysés par ultrasons libèrent l'ADN.
- L'ADN élué se mélange avec les billes des réactifs déshydratés.
- L'amplification simultanée et la détection de la fluorescence.
- Les résultats sont prêts en moins de 2 heures.

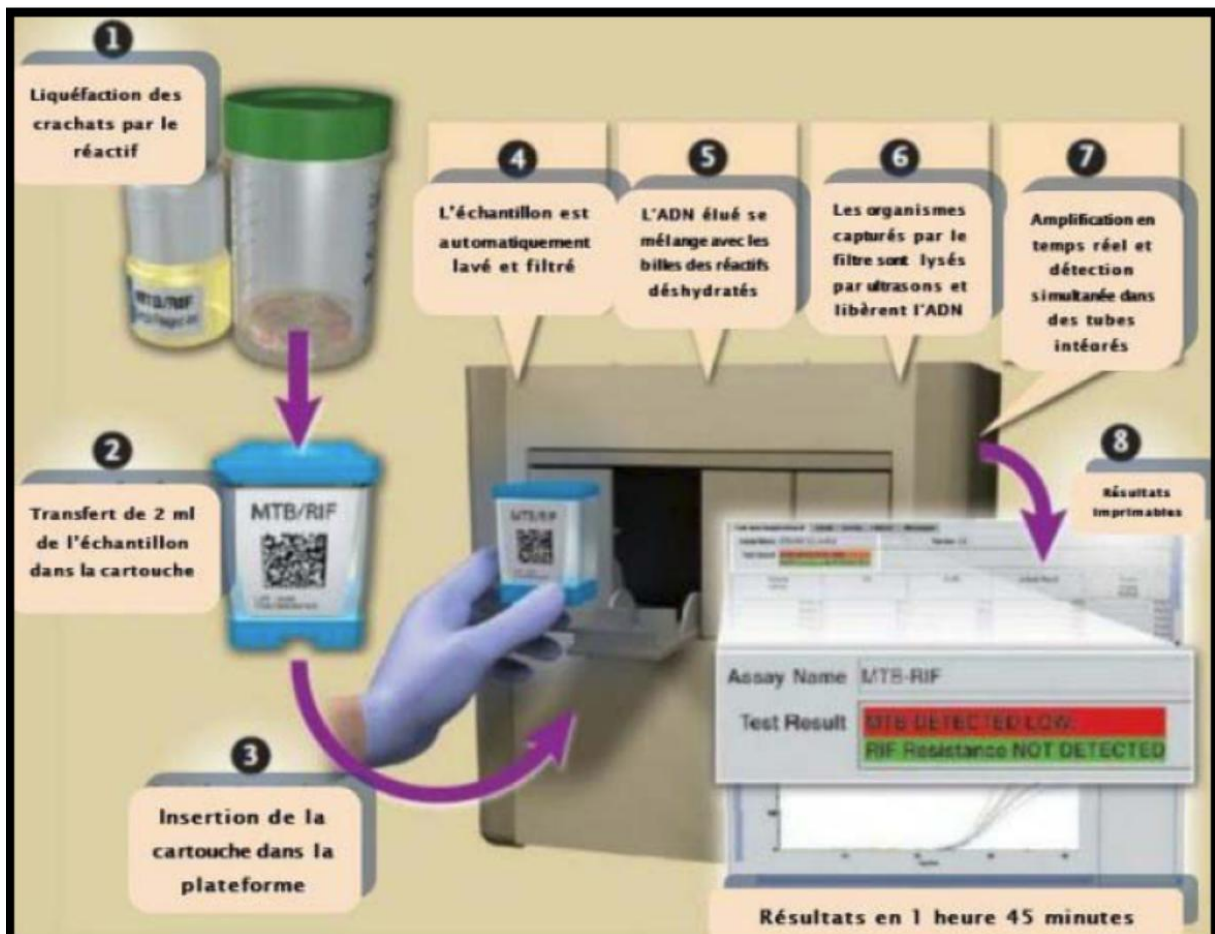


Figure 12 : Les étapes de réalisation du test GeneXpert

- Affichage des résultats :

Il est illustré par les images suivantes :

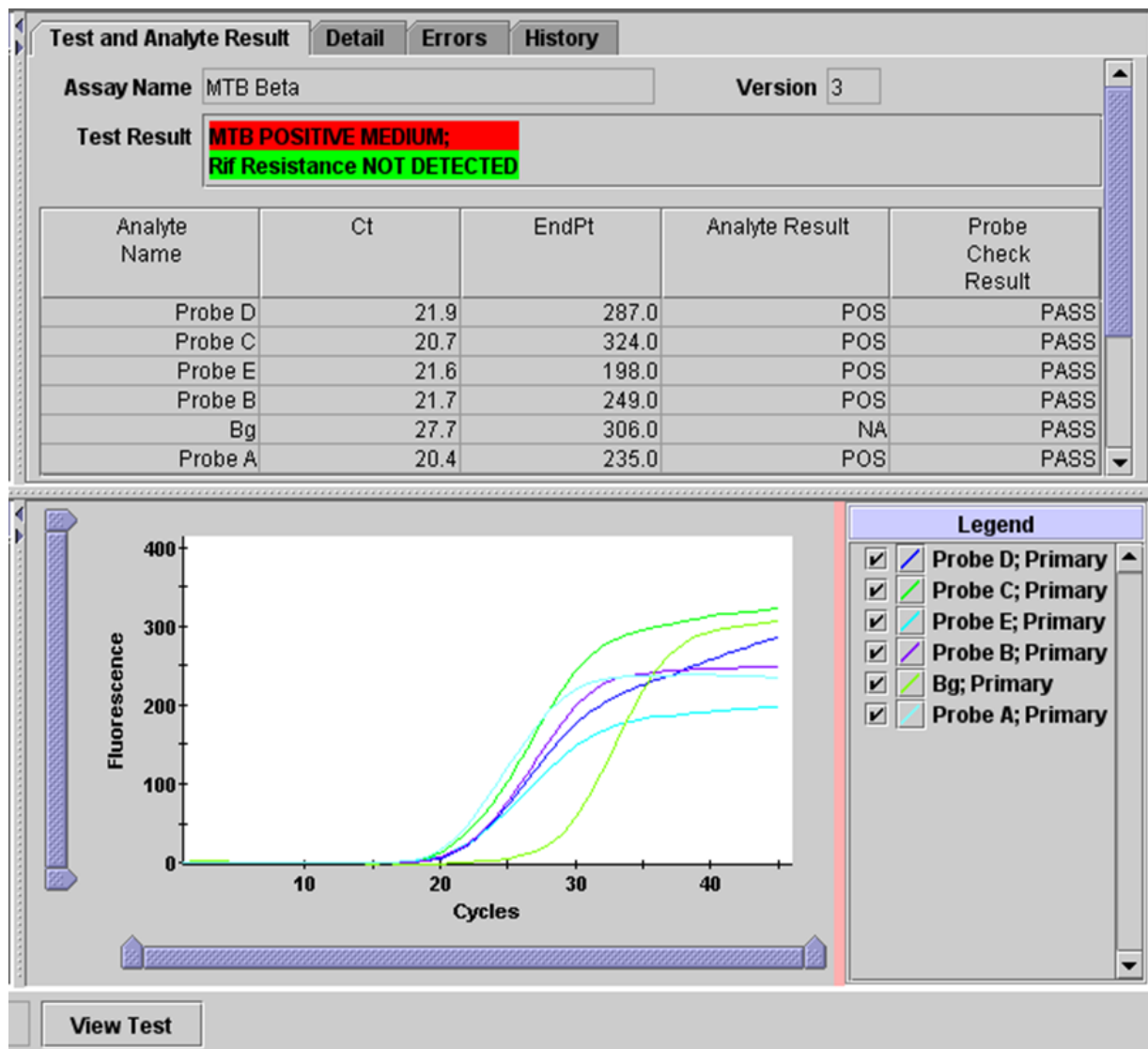


Figure 13 : Détection de l'ADN de Mycobacterium tuberculosis. Pas de mutation associée à la résistance à la rifampicine.

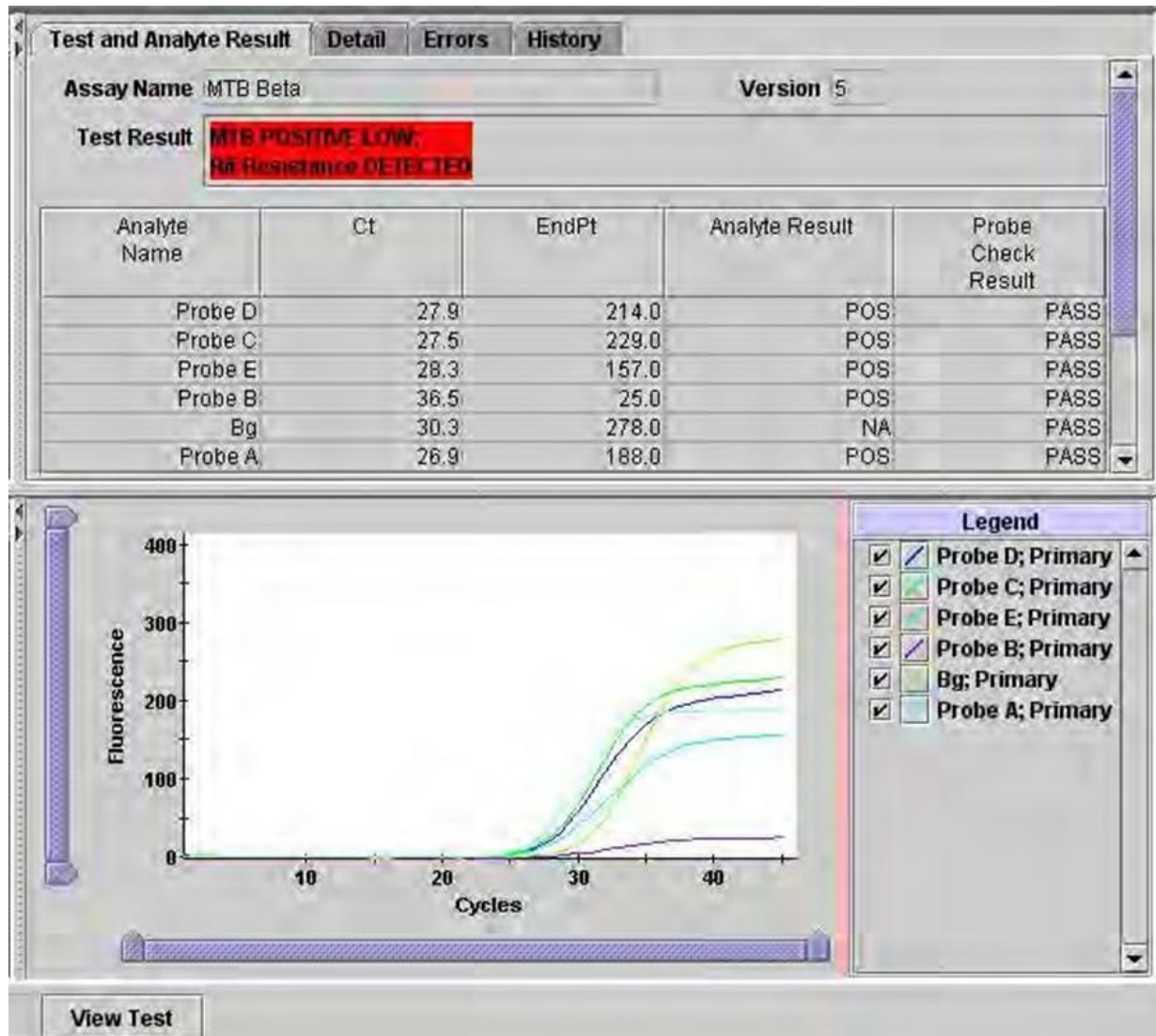


Figure 14 : Détection de l'ADN de *Mycobacterium tuberculosis* associée à une résistance à la rifampicine.

❖ **Validation du test :**

Dans l'approbation de l'utilisation de ce test par l'OMS, différents types d'études et sur différentes populations ont été réalisés pour apprécier la spécificité et la sensibilité du test.

Globalement, il en sort de ces études :

- Une très bonne spécificité ;
- Une sensibilité variable en fonction des résultats de la microscopie dans la tuberculose pulmonaire et des localisations dans la tuberculose extra-pulmonaire.

Ainsi, le test Xpert/MTB Rif est un test unitaire, automatisé, fiable, rapide et facile d'utilisation, permettant d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de la tuberculose maladie de sensibilité variable.

❖ **Interprétation des résultats du test GeneXpert MTB/RIF :**

Les résultats du test Xpert MTB/RIF indiquent si le mycobactérium tuberculosis a été détecté ou non dans l'échantillon. Dans certains cas, le résultat est « invalide », ce qui signifie que le test doit être répété.

Si le mycobactérium tuberculosis a été détecté, les résultats indiqueront également si la résistance à la RIF était :

- **Détectée** : Les mycobactéries ont une forte probabilité de résistance à la RIF; devrait être confirmée par des tests supplémentaires. Si la résistance à la RIF est Confirmée, des tests moléculaires rapides de résistance aux médicaments de première et de deuxième intention doivent être effectués afin qu'un schéma thérapeutique efficace puisse être sélectionné.
- **Non détectée** : Les mycobactéries sont probablement sensibles à la RIF.
- **Indéterminée** : le test n'a pas permis de déterminer avec précision si les mycobactéries sont résistantes à la RIF. Des tests de sensibilité aux médicaments antituberculeux de première intention doivent être effectués.

3. Diagnostic indirect :

3.1 Intradermoréaction à la tuberculine (IDR) :

L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) nécessite une technique parfaite pour être valide:

- Injection strictement intradermique et exsangue à la face antérieure de l'avant- Bras
- De 0,1 ml de la solution tuberculinique
- Lecture à la 72ème heure par la mesure du diamètre de l'induration.

La réaction est jugée négative lorsque le diamètre d'induration est inférieur à 5 mm après injection intradermique de 0,1 ml de tuberculine au niveau de la face antérieure de l'avant-bras.



Figure 15 : Test à la tuberculine

3.2 Test Quantiferon :

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

Les résultats du test Quantiferon sont exprimés en unités par millilitre de sang (UI/mL) et une valeur supérieure à 0,35 UI/mL est compatible avec une infection par le Mycobacterium tuberculosis.

4. Analyse statistique des données :

La saisie des textes et des données a été faite sur Word et Excel version 2016.

Les données statistiques ont été traitées à l'aide du logiciel jamovi 2.3.28.

Les paramètres ont été exprimés en utilisant des variables simples telles que les pourcentages, les fréquences et les moyennes.

5. Considérations éthiques :

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



RESULTATS



I. Données épidémiologiques:

1. Évolution du recrutement des cas par année :

1.1 Incidence de la tuberculose toute forme :

Durant la période s'étendant entre Janvier 2016 et Décembre 2021, 2445 cas de tuberculose toutes formes (TTF) ont été enregistrés dans la région d'Agadir, avec une incidence moyenne de 44 par 100 000 habitants/an. (Tableau II) (Figure 16)

Tableau II :Incidence de la tuberculose toute forme

Année	Cas de Tuberculose toutes formes	Population soumise au risque[6]	Incidence par100 000 Hab.
2016	309	854000	36
2017	426	871000	48
2018	359	888000	40
2019	376	906000	41
2020	486	924000	52
2021	489	942000	51

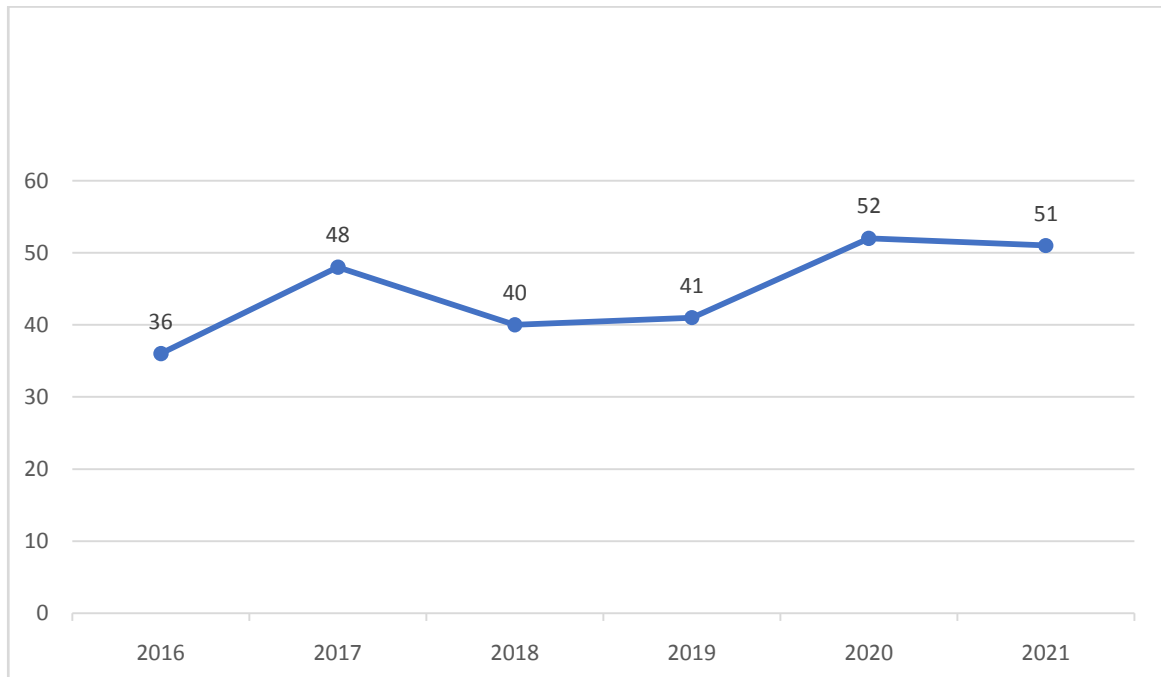


Figure 16 : Evolution de l'incidence de la tuberculose toute forme entre 2016 et 2021

1.2 Incidence de la tuberculose pulmonaire :

Durant les 6 ans de notre étude, 2417 cas de tuberculose pulmonaire ont été déclarés au CDTMR d'Agadir. (Tableau III)

L'étude de l'évolution des cas de tuberculose pulmonaire montre une baisse de l'effectif en 2016 suivis d'une augmentation entre 2020 et 2021. (Figure 17)

Tableau III : Incidence de la tuberculose pulmonaire

Année	Cas de Tuberculose pulmonaire	Population soumise au risque	Incidence par 100 000 Hab.
2016	306	854000	35
2017	420	871000	48
2018	354	888000	39
2019	372	906000	41
2020	482	924000	52
2021	483	942000	51

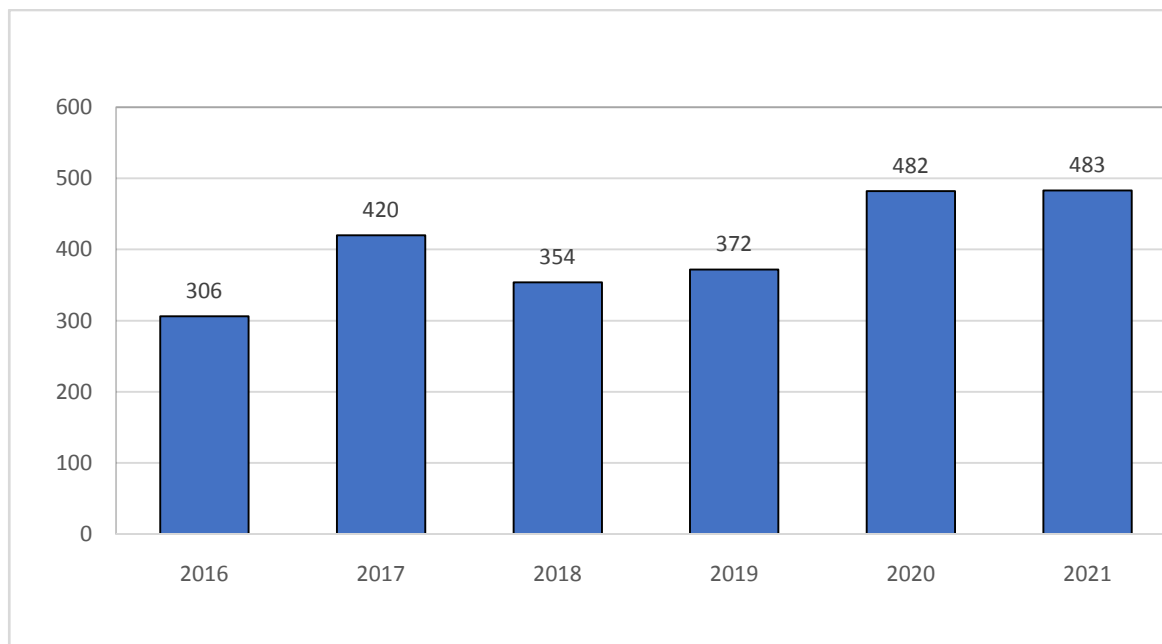


Figure 17 : Evolution du nombre des cas de tuberculose pulmonaire

L'incidence de la tuberculose pulmonaire au sein de la région d'Agadir entre 2016 et 2021 n'a pas dépassé 55 cas pour 100 000 habitants/an avec 52 comme plus haute incidence comptant pour l'année 2020 et 35 comme plus basse incidence pour l'année 2016. (Tableau 3) (Figure 18).

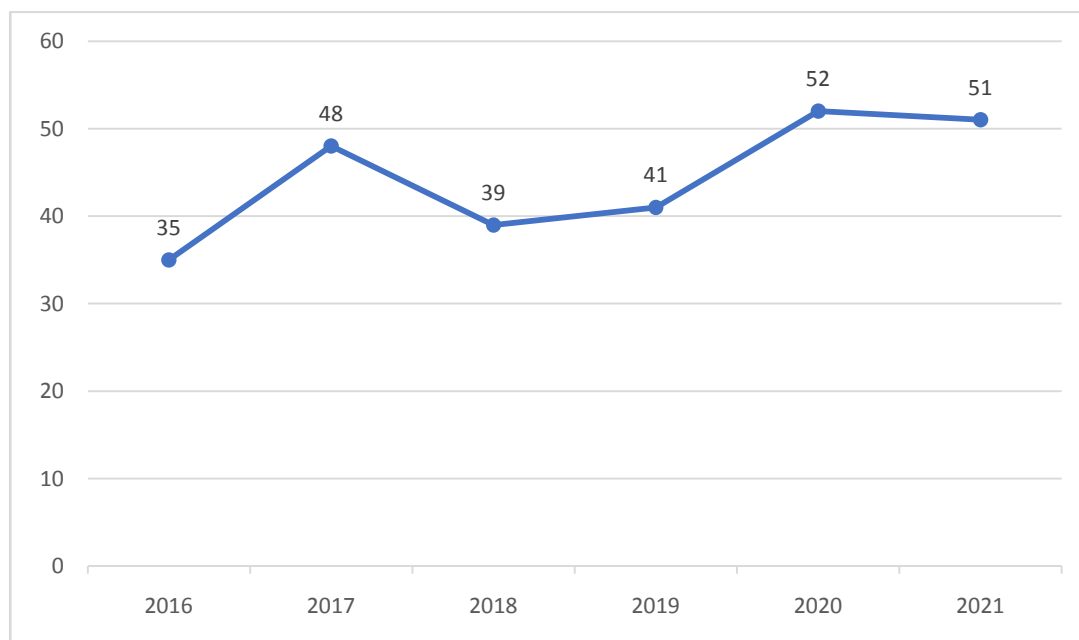


Figure 18 : Evolution de l'incidence de la tuberculose pulmonaire entre 2016 et 2021

2. Population affectée par la tuberculose :

2.1 Répartition de la tuberculose selon le sexe :

Dans notre étude, on note une nette prédominance du sexe masculin avec un pourcentage de 73,9% pour les hommes et 26,1% pour les femmes.

Le sex-ratio homme/femme était de 2,83 en faveur du sexe masculin. (Tableau IV) (Figure 19)

Tableau IV : Répartition des cas de tuberculose selon le sexe

Année	Masculin	Féminin	Sex-ratio (H/F)
2016	228	81	2,81
2017	301	125	2.40
2018	258	101	2,55
2019	291	85	3,42
2020	383	103	3,71
2021	346	143	2,41
Total	1807	638	2,83
Fréquence	73,9%	26,1%	

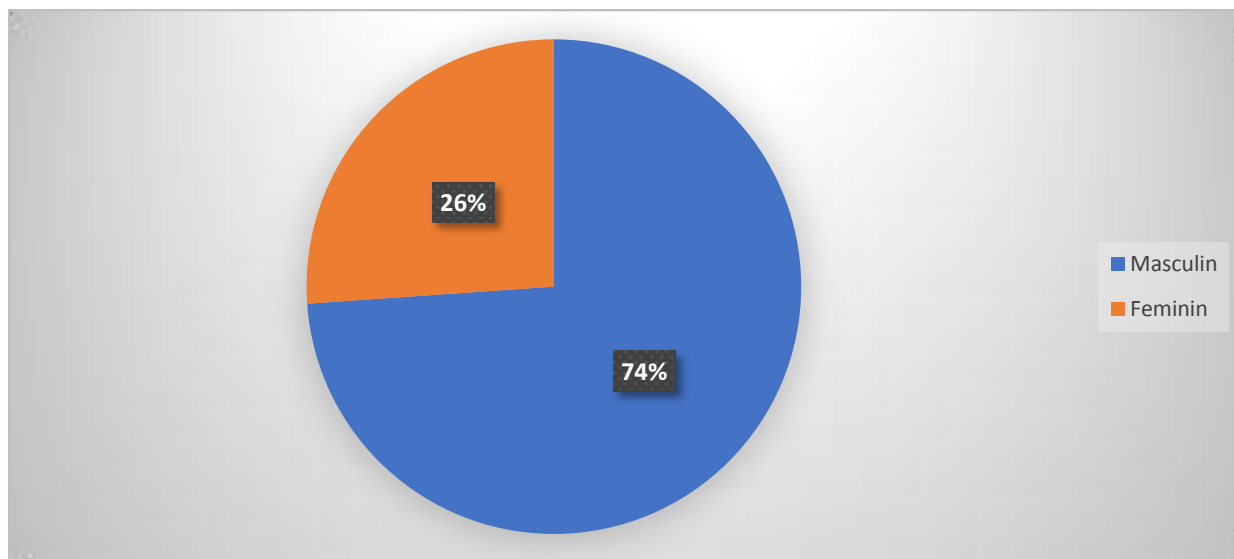


Figure 19 : Distribution de la tuberculose toute forme selon le sexe

2.2 Répartition des cas de tuberculose selon de l'âge :

Dans notre étude, on a retrouvé une moyenne d'âge de 38 ans avec des âges extrêmes de 3 mois et 92 an.

Les sujets jeunes sont les plus touchés par la tuberculose pulmonaire, 60,9% des cas correspondent à la tranche d'âge comprise entre 15 et 44 ans alors que la tranche d'âge la moins touchée et celle des enfants de moins de 14 ans avec 1,13%.

Concernant les sujets âgés la fréquence était de 8,83%. (Tableau V) (Figure 20)

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

Tranche d'âge	0-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	+65
Nombre de cas	9	19	468	612	410	409	313	205
Fréquence	0,36%	0,77%	19,14%	25%	16,76%	16,72%	12,80%	8,83%

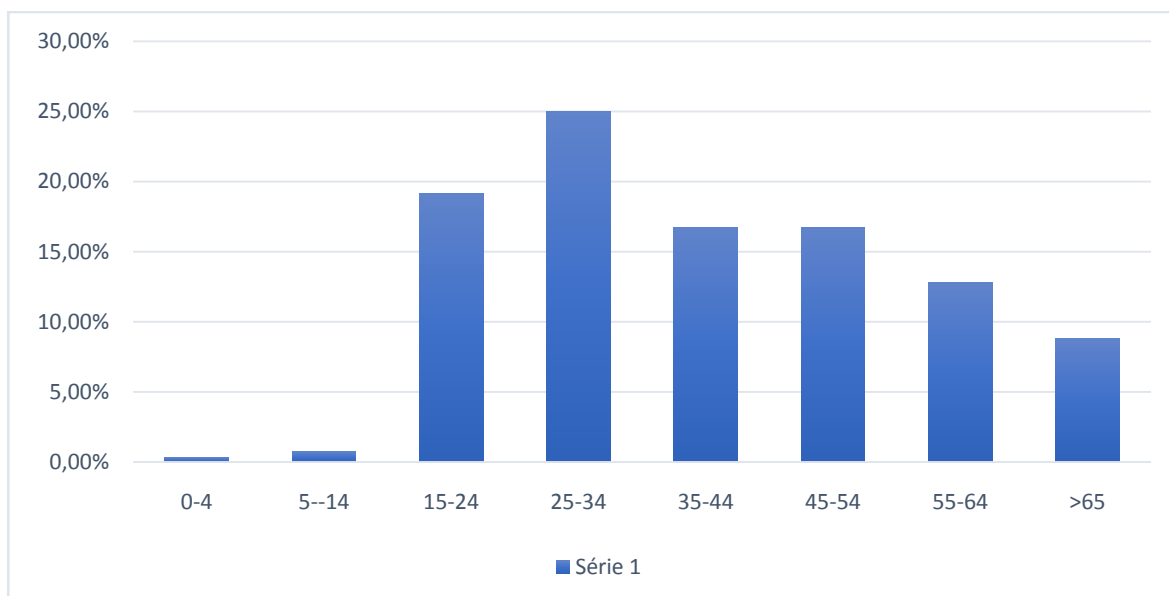


Figure 20 : Répartition de la tuberculose selon les tranches d'âge

2.3 Répartition des cas de tuberculose selon l'origine démographique :

Dans notre étude, on note une prédominance des patients résidants dans le milieu urbain avec 86,74% des cas contre 13,25% des cas provenant des centres ruraux. (Tableau VI) (Figure 21).

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

	Urbain	Rural
Nombre	2121	324
Fréquence	86,74%	13,25%

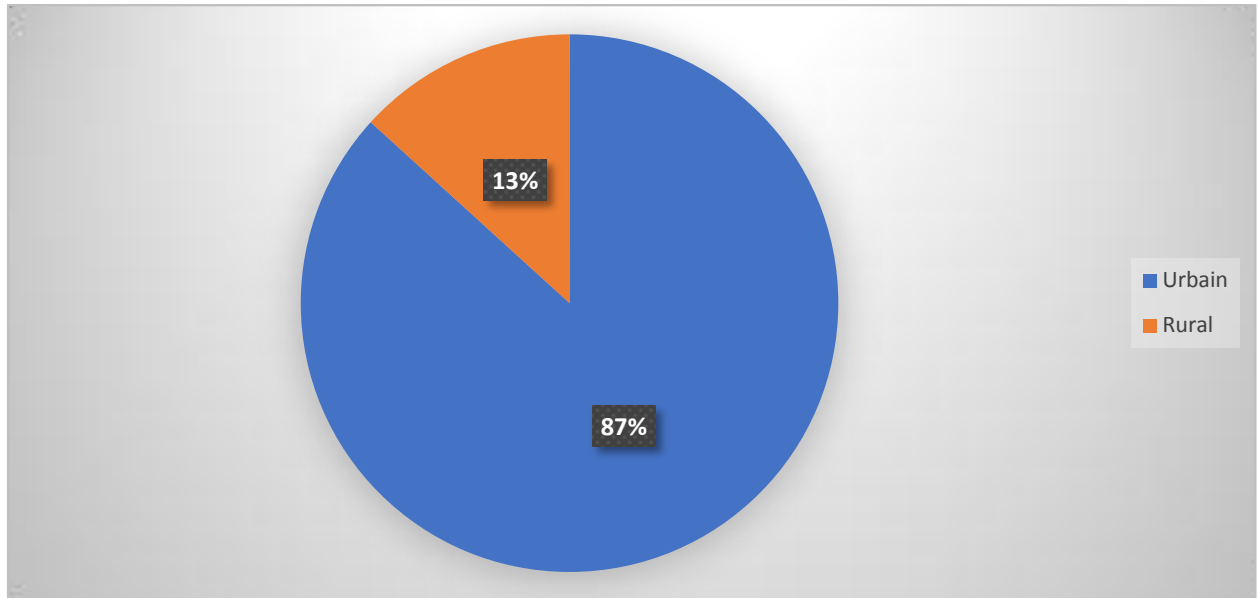


Figure 21 : Répartition des cas de tuberculose selon le lieu d'origine des patients

Les patients inclus dans notre étude étaient répartis sur toutes les communes de la région d'Agadir.

La commune d'Agadir était la plus représentée avec 1968 cas soit 80,49%, suivis de celle de Chtouka avec 313 cas soit 12,8%. Ces deux localités dépassent la majorité des cas de toute la province.

La commune la moins touchée était la commune de Tamri et Biogra avec seulement un cas enregistré. (Tableau VII) (Figure 22)

Tableau VII : Répartition des patients tuberculeux dans la région d'Agadir

Commune	Nombre de Cas	Fréquence
Agadir	1968	80,49%
Chtouka	313	12,80%
Inezgane	81	3,31%
Taroudante	29	1,18%
Tata	16	0,65%
Essaouira	14	0,57%
Tiznit	9	0,36%
Ifni	6	0,24%
Aourir	3	0,12%
Ouarzazate	2	0,08%
Tamri	2	0,08%
Imintanoute	1	0,04%
Biougra	1	0,04%

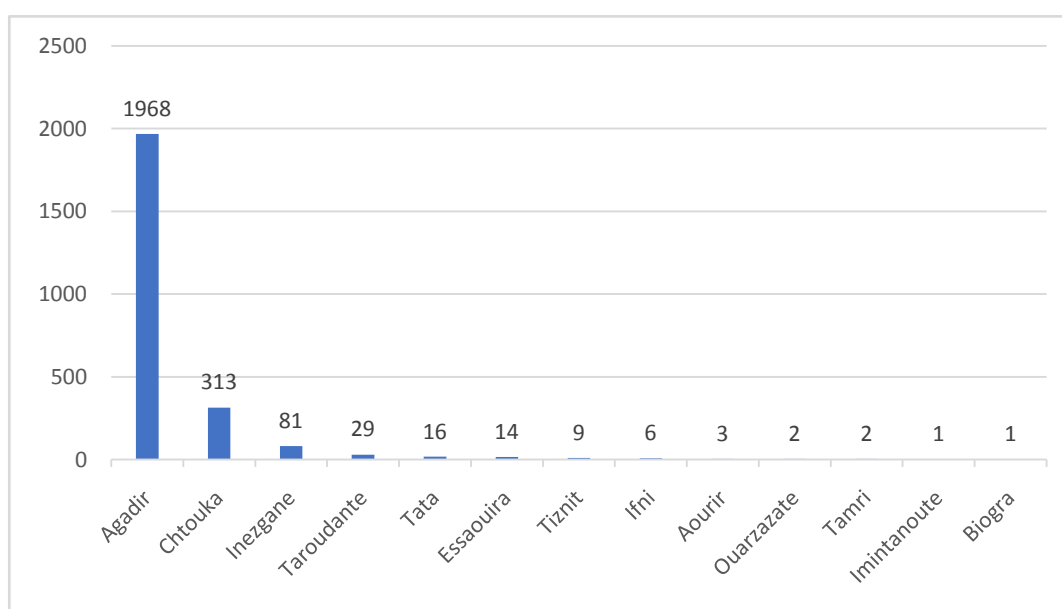


Figure 22 : Répartition des patients selon les communes de résidence

II. Données cliniques :

1. Répartition des cas de tuberculose selon le statut de la maladie :

Durant la période d'étude 2445 patients atteints de tuberculose toute forme ont été enregistrés, dont 1932 nouveaux cas (soit 79,01%), et 310 cas de retraitement (soit 12,67%), 3 patients avaient présenté une tuberculose pharmaco résistante (soit 0,24%), (Tableau VIII) (Figure 23)

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

Années	Nouveaux cas	Retraitement	Cas de pharmacorésistance
2016	149	27	0
2017	332	69	1
2018	297	56	0
2019	315	46	2
2020	415	56	1
2021	424	56	2
Total	1932	310	6
fréquence	79,01%	12,67%	0,24%

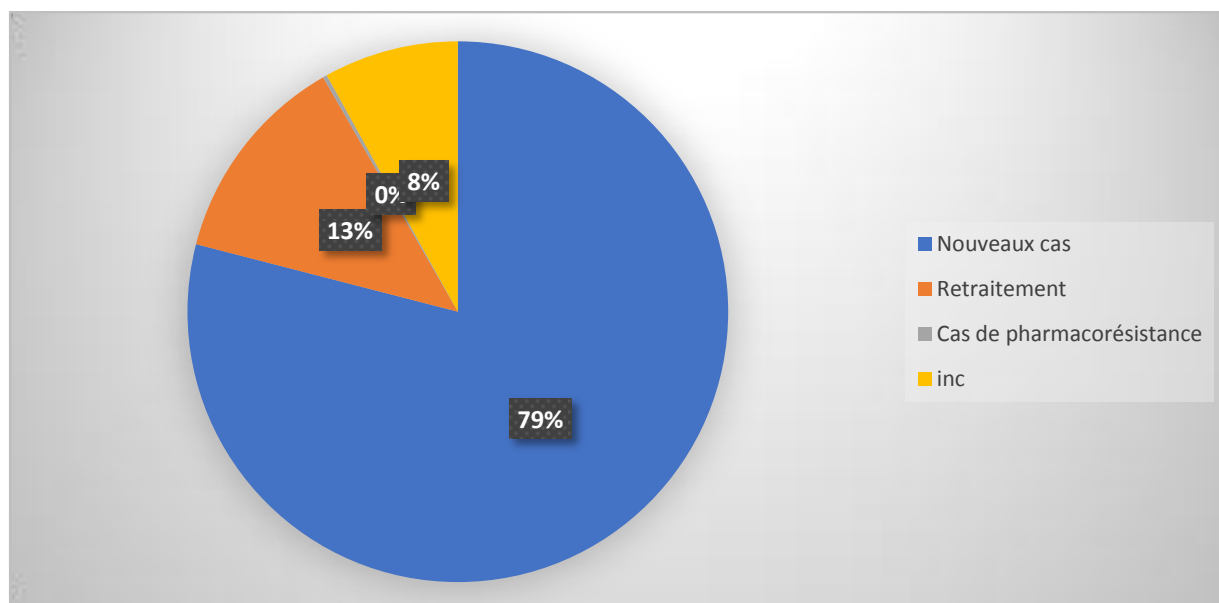


Figure 23 : Répartition des cas de tuberculose selon le statut de la maladie

2. Antécédents :

2.1 Antécédents de tuberculose :

Dans notre étude, 310 patients avaient un antécédent de tuberculose soit une fréquence de 12,67% des cas. (Tableau IX)

Tableau IX : Répartition des patients selon les antécédents de tuberculose

Années	Total des cas	antécédent de tuberculose
2016	309	27
2017	426	69
2018	359	56
2019	376	46
2020	486	56
2021	489	56
Total	2445	310
fréquence	100%	12,67%

2.2 Répartition des patients selon le statut rétroviral VIH :

Parmi les 2445 patients, seuls 83 ont une sérologie VIH positive, ce qui correspond à un pourcentage de 3,39%. (Tableau X)

Tableau X : Répartition des patients selon le statut rétroviral VIH

	Nombre de cas positive	Pourcentage (%)
2016	3	0,97%
2017	1	0,23%
2018	4	1,11%
2019	18	4,78%
2020	31	6,37%
2021	26	5,31%
Total	83	3,39%

3. Répartition de la tuberculose selon la forme :

Durant notre période d'étude, 2445 cas de TTF ont été enregistrés dont 28 patients (1,15% des cas) atteints de tuberculose extra-pulmonaire (TEP) et 2417 (98,85% des cas) de tuberculose pulmonaire. (Tableau XI) (Figure 24)

Tableau XI : Répartition des cas de tuberculose selon la forme

Année	Cas de tuberculose toute formes	Cas de tuberculose pulmonaire	Cas de tuberculose extra-pulmonaire
2016	309	306	3
2017	426	420	6
2018	359	354	5
2019	376	372	4
2020	486	482	4
2021	489	483	6
Total	2445	2417	28
Fréquence (%)	100%	98,85%	1,15%

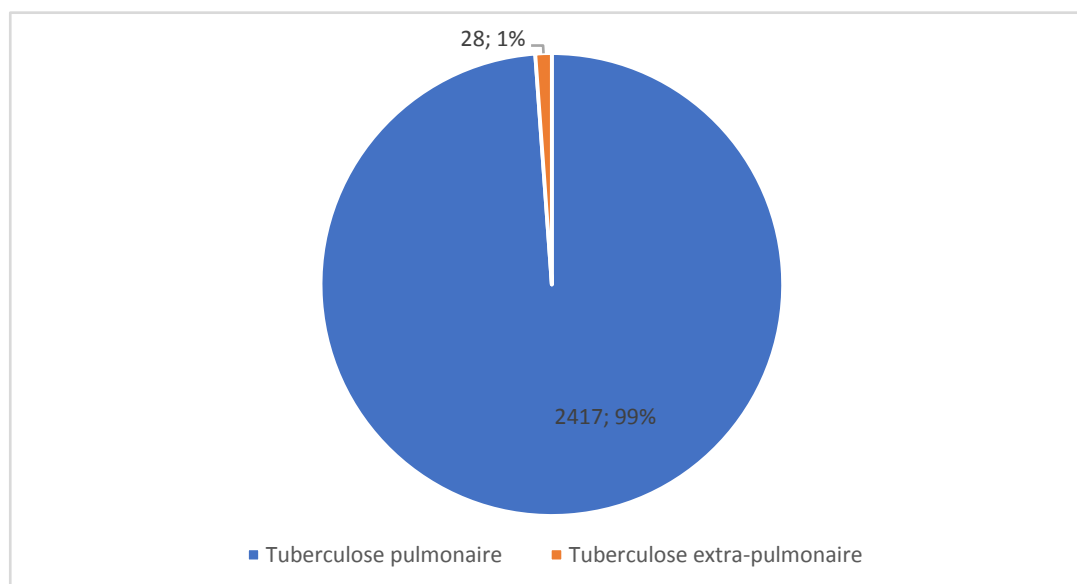


Figure 24 : Répartition des cas de tuberculose selon la forme

III. Données paracliniques :

1. Nature des prélèvements :

Étant donné que la tuberculose est essentiellement une maladie pulmonaire, les échantillons pulmonaires ont été les plus prédominants (98,07%) à raison de 13135 échantillons, 98% de ces prélèvements étaient des expectorations puisqu'ils sont plus faciles à recueillir. (Tableau XII)

Tableau XII : Nature des prélèvements étudiés

Nature du Produit pathologique	Fréquence	Pourcentage
Expectoration	13125	98%
LAB	10	0,07%
Liquide pleural	114	0,85%
Liquide articulaire	2	0,01%
Pus	22	0,16%
Urine	61	0,45%
LCR	32	0,23%
Liquide pericardique	1	0,007%
Liquide d'ascite	6	0,04%
Aspiration gastrique	13	0,09%
Autres	6	0,04%
Total	13392	100,0%

2. Données microbiologiques :

Durant notre période d'étude au sein du CDTMR d'Agadir, nous avons noté que l'examen direct était la méthode de diagnostic microbiologique la plus utilisée avec un effectif de 799 patients ayant bénéficiés de ce test (soit 55,21% des cas), 648 patients avaient bénéficié de test GeneXpert (soit 44,78% des cas). (Figure 25)

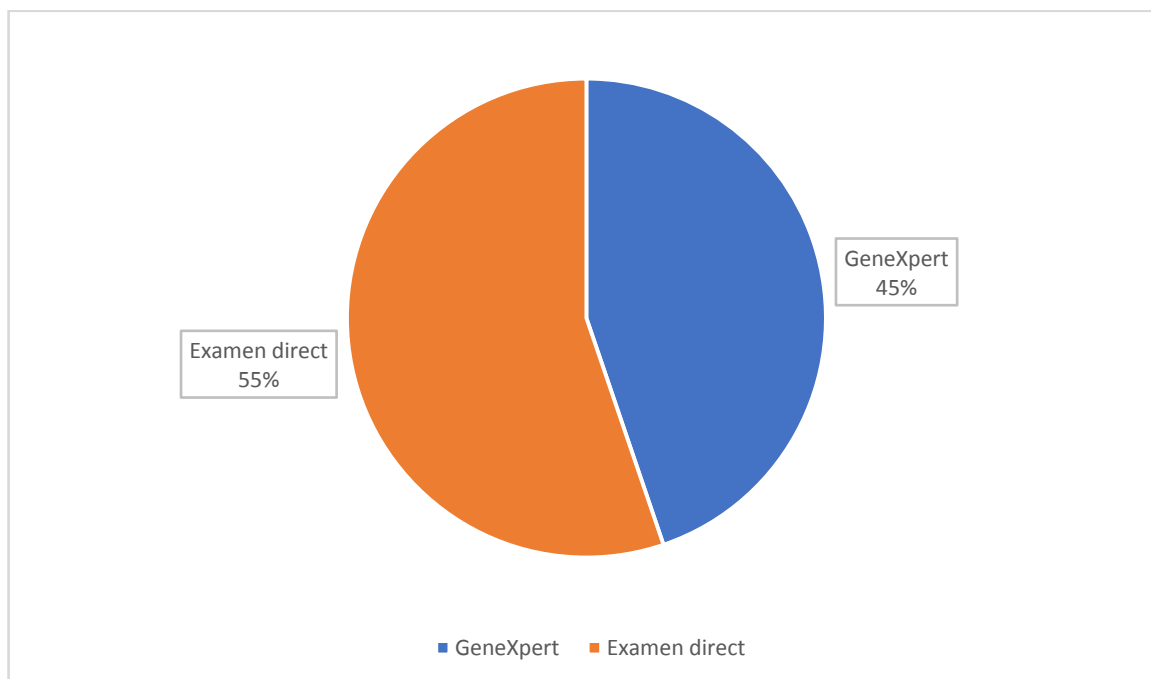


Figure 25 : Répartition des méthodes de diagnostic microbiologiques

2.1. Répartition des résultats des lames examinées au CDTMR Agadir:

Entre 2016 et 2021, et dans le cadre des activités de dépistages de diagnostiques et de suivis, 10140 lames ont été examinées par le laboratoire du CDTMR d'Agadir, dont 799 lames positives avec un taux de positivité de 7,87%. (Tableau XIII)

Tableau XIII : Répartition des résultats des lames examinées au CDTMR Agadir

	Lames examinées	Lames positives	Taux de positivité
2016	2038	174	8,53%
2017	2400	200	8,33%
2018	2133	170	7,96%
2019	2303	198	8,59%
2020	780	35	4,48%
2021	486	22	4,52%
Totale	10140	799	7,87%

2.2. Répartition des patients selon le résultat du GeneXpert :

De janvier 2019 à décembre 2021 le GeneXpert a été réalisé sur 3253 échantillons, 648 sont revenus positifs soit 19,92% et 2552 négatifs soit 78,45%. (Tableau XIV)

Tableau XIV : Répartition des patients selon le résultat du GeneXpert

Année	GeneXpert Positifs	GeneXpert Négatifs	invalide	Total	Pourcentage %
2019	37	104	1	142	26,05
2020	290	1074	28	1392	20,83
2021	321	1374	24	1719	18,67
Total	648	2552	53	3253	19,92

2.3. Comparaison du test Gène Xpert MTBRIF par rapport à l'examen direct :

Tableau XV : Comparaison du test Gène Xpert MTBRIF par rapport à l'examen direct

		Effectif	Gene Xpert	
		90	Positif	Négatif
Examen direct	Positif	10	8	2
	Négatif	80	11	69

Le Gène Xpert MTB/RIF a permis de poser le diagnostic chez 11 patients dont l'examen direct était négatif soit une positivité de 13,75%. (Tableau XV)

2.4. Résultat du Gene Xpert en fonction du statut immunitaire :

Tableau XVI : Résultat du Gene Xpert en fonction du statut immunitaire

	Gene Xpert	
	Positif	Négatif
VIH positif	58	284
VIH négatif	245	940
Totale	303	1224

Parmi les patients vivant avec le VIH (PvVIH), le Gène xpert a été réalisé chez 342 patients et était positive chez 58 patients soit une positivité de 16,9% contre 20,67% chez les patients séronégatifs. (Tableau XVI)

2.5. Répartition des patients selon la sensibilité à la rifampicine :

Sur les 752 tests positifs, 657 tests étaient sensibles à la rifampicine (soit 87,39%), alors que dans 89 cas la résistance à la rifampicine était indéterminée (soit 11,83%). Tandis que 6 souches avaient développé une résistance à la rifampicine (soit 0,79%). (Tableau XVII) (Figure 26)

Tableau XVII : Répartition des patients selon la sensibilité à la rifampicine

Rifampicine	Fréquence	Pourcentage%
Résistant	6	0,79
Indéterminé	89	11,83
Sensible	657	87,36
Total	752	100

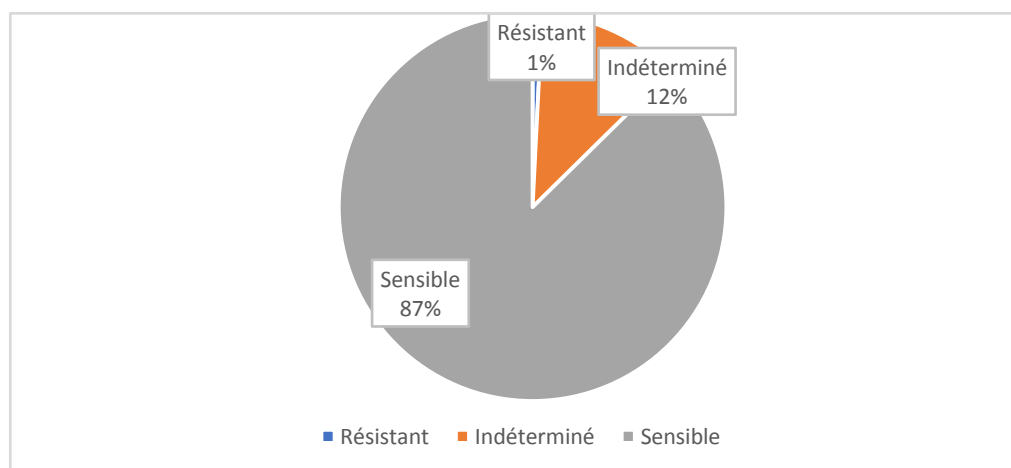


Figure 26 : Cas confirmés résistants à la rifampicine

2.6. Répartition des patients selon le taux de positivité du GeneXpert :

Tableau XVIII : Répartition des patients selon le taux de positivité du GeneXpert

Taux de positivité	Fréquence	Pourcentage%
Elevé	267	45,1
Moyen	117	19,76
Bas	154	26
Très bas	51	8,61
trace	3	0,5
Total	592	100,0

La plupart des échantillons avaient un taux de positivité élevé au GeneXpert (45,1%).
(Tableau XVIII)

IV. Evolution sous traitement:

La surveillance des patients sous traitement antituberculeux se faisait comme suit :

- **Tous les 2 mois** : Test GeneXpert ou frottis de contrôle, examen clinique et observance du traitement.
- **A la fin du traitement** : Frottis de contrôle, examen clinique et observance du traitement.

Dans la présente étude, nous retenons les définitions opérationnelles suivantes[9] :

- **Guérison**: un patient atteint de tuberculose pulmonaire chez qui l'infection a été confirmée bactériologiquement en début de traitement, présente des résultats négatifs (selon l'examen des frottis ou la mise en culture) au cours du dernier mois de traitement et au moins une fois auparavant.
- **Traitement terminé**: le patient tuberculeux a terminé le traitement sans signe d'échec, mais on ne dispose pas de données indiquant que les résultats de l'examen des frottis ou de la mise en culture ont été négatifs au cours du dernier mois de traitement et au moins une fois auparavant, soit parce que les tests n'ont pas été réalisés soit parce que les résultats ne sont pas disponibles.
- **Echec thérapeutique** : le patient tuberculeux ayant des frottis positifs cinq mois ou plus après le début du traitement ou ayant un frottis positif après 2 mois de chimiothérapie pour la tuberculose pulmonaire à microscopie négative TPM (-).

Parmi les 2445 patients pris en charge par le CDTMR de la ville d'Agadir entre 2016 et 2021, 2243 malades ont été déclarés guéris (soit 91,73%), 172 ont été perdus de vue (soit 7,03%) et on a noté 30 cas d'échec thérapeutique (soit 1,22%). (Tableau XIX) (Figure27)

Tableau XIX : Résultat de traitement des cas de TB

	Patients déclarés guéris	Traitement inachevé	Echec du traitement
Nombre	2243	172	30
Fréquence	91,73%	7,03%	1,22%

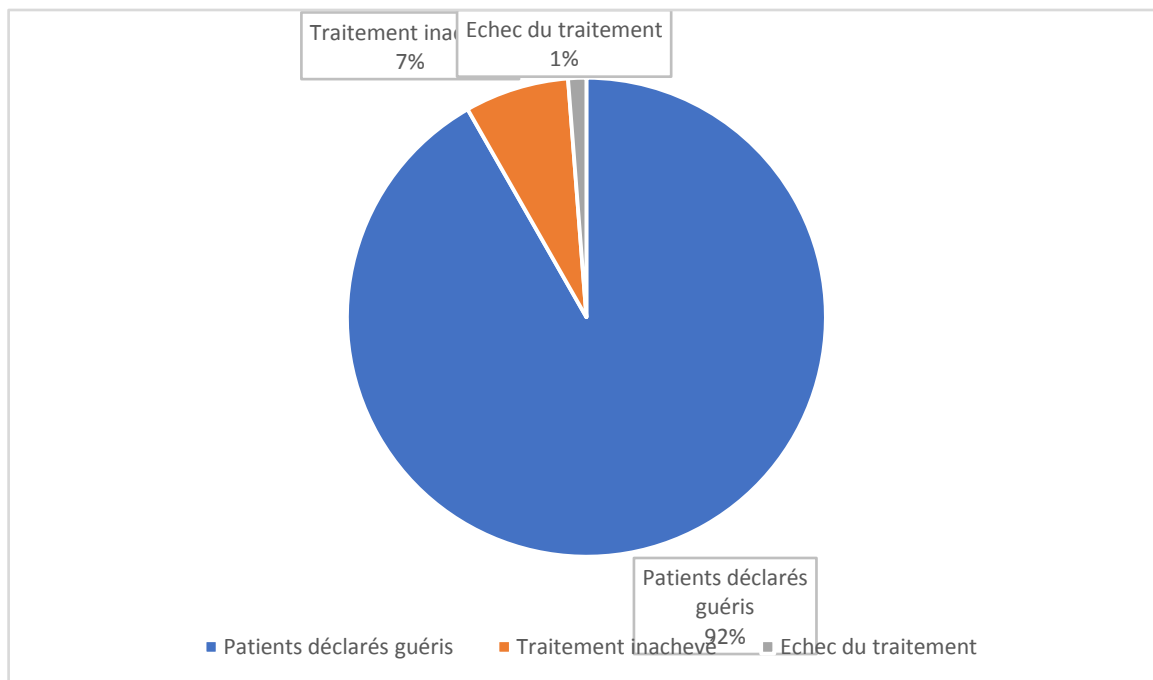


Figure 27 : Répartition des cas de tuberculose pulmonaire selon l'évolution sous traitement



DISCUSSION



I. Rappels théoriques :

1. Histoire de la tuberculose :

Les origines de la tuberculose semblent remonter à celle du genre humain et de la vie en société. Peste blanche, scrofule, écrouelles, consommation, milliaire, mal de pott, autant de noms resurgissent épisodiquement au cours de l'histoire. En effet des études ont été menées sur des lésions tuberculeuses trouvées sur des fragments d'os de momies égyptiennes témoignant des ravages qu'elle causait déjà entre 5000 et 3000 ans avant J-C [10] [11].

Initialement appelée « phtisie » par les grecs, qui veut dire consommation, il faudra attendre le 18^{ème} et le 19^{ème} siècle avec les travaux de Gaspard Laurent Bayle (1774-1816) et du médecin allemand Johann Lucas Schonlein pour qu'elle soit renommée « tuberculose » parce qu'elle soit renommée en 1834. En 1865, Jean-Antoine Villemin suspecte la nature microbienne de la tuberculose en reproduisant une infection analogue à la phtisie sur des lapins et des cochons d'Inde, et ce, après les avoir inoculés avec un homogénat préparé à partir de lésions tuberculeuses [12], [13].

En Mars 1882, Robert Koch annonce la découverte de l'agent pathogène de la tuberculose appelé bacille de Koch. Cette découverte a été rejetée par le monde scientifique, dans un premier temps, avant d'être acceptée mondialement. En 1905, il reçoit le prix Nobel de médecine et de physiologie pour ses recherches scientifiques [14], [15].

L'arrivée de la technique de radiographie grâce à la découverte des rayons X par Wilhelm Röntgen en 1896, permettra à Bouchard en 1897 de décrire les premières applications de cette nouvelle technologie dans la tuberculose pulmonaire la rendant ainsi indispensable au diagnostic et au suivi des patients tuberculeux [15].

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

C'est en cette même année que commence le projet de recherche d'Albert Calmette et Camille Guérin à l'institut Pasteur de Paris, et qui auront besoin de 13 années pour mettre au point le premier vaccin contre la tuberculose (BCG), se généralisant ensuite à partir de 1921 vers toute l'Europe[16], [17].

Un nouveau défi se dresse alors dans la lutte contre la tuberculose, la découverte d'un traitement. C'est dans ce sens que plusieurs études ont été menées avec des antibiotiques très réputés et souvent utilisés contre les maladies infectieuses comme la pénicilline et les sulfamides, mais sans effets sur *M.tuberculosis*. En 1944, Selman Abraham Waksman découvre la streptomycine à partir d'une souche de streptomyces griseus et démontre sa bonne activité sur le *M.tuberculosis* in vitro. C'est ainsi que l'on observera les premières guérisons de la miliaire et de la méningite tuberculeuse au prix souvent de surdités et de séquelles neurologiques. L'arrivée de l'isoniazide en 1952 suivie de toute une série de nouveaux antibiotiques comme l'éthambutamol en 1961 et la rifampicine en 1965 va progressivement s'accompagner de progrès dans la lutte contre ce fléau[17], [18].

La fin du XXème siècle a vu aussi l'émergence de souche de MTB résistants à plusieurs antibiotiques. C'est dans ces circonstances qu'en 1993 l'OMS a déclaré la tuberculose une « Urgence Mondiale ». Par ailleurs, la détermination de la séquence complète du génome de MTB en 1998, a stimulé la recherche de nouveaux abords thérapeutique notamment le développement de nouveaux vaccins et traitements[19].

Tableau XX : La tuberculose en quelques dates

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

2. Epidémiologie :

La tuberculose est une maladie relevant de la santé publique par son caractère potentiellement épidémique. Elle figure sur la liste des maladies à déclaration obligatoire, de ce fait, l'émergence d'éventuelles épidémies est fortement surveillée d'autant plus que l'incidence et la prévalence de l'infection dans certains pays sont préoccupantes. Bien que l'incidence mondiale de la tuberculose ait tendance à décroître, cette maladie représente un fléau menaçant pour de nombreuses populations[20].

L'épidémie globale de tuberculose semble être liée à la pauvreté, la promiscuité, l'exode à partir de zones endémiques (rurale), le niveau socio-économique défavorable (l'insalubrité, la précarité, milieu carcéral), la malnutrition et l'immunodépression[21].

On compte 10 millions de nouveaux cas de tuberculoses par an dans le monde, avec une incidence variant de moins de 10 cas/100 000 habitants (Europe occidentale et Amérique du Nord) à plus de 1000 cas/100 000 habitants (Afrique subsaharienne), avec un nombre de décès dû à la tuberculose atteignant les 1,4 million de personnes, dont 208 000 co-infectées par le VIH.

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

% du total des cas dans le monde[20]. (Figure 28)

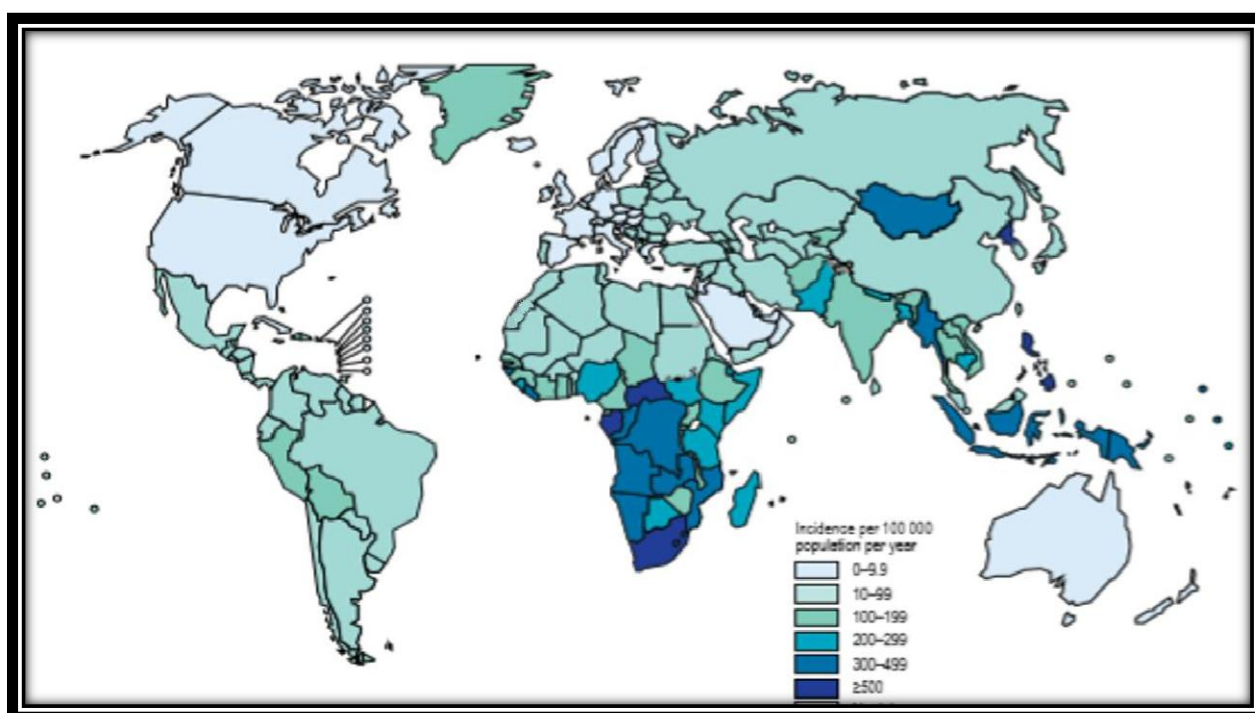


Figure 28 : Incidence de la tuberculose pulmonaire dans le monde[20]

Au Maroc, La tuberculose demeure un problème majeur de santé publique. Les statistiques nationales en 2021, ont enregistré un total de 29.327 cas, toutes formes confondues, correspondant à une incidence notifiée de 80 / 100.000 habitants. La localisation pulmonaire représentait 51% des cas contre 49% pour les formes extra-pulmonaires avec 268 patients ayant développés une tuberculose multi-résistante.

La maladie affecte les hommes plus que les femmes avec un sexe ratio de 1,5. Dans près de 63% des cas, la TB touche une population jeune et active d'âge compris entre 15 et 45 ans.

Selon le système de surveillance épidémiologique, 86% des cas notifiés ont été enregistrés par 6 régions correspondant à 79% de la population nationale, notamment les régions de Tanger-Tétouan-Al-Hoceima, Rabat-Salé-Kenitra et Casablanca-Settat avec respectivement des incidences de 111,106 et 98 dépassant la moyenne nationale qui est de 80. La région la région d'Agadir reste sous la moyenne nationale avec une incidence notifiée de 58.

La région de Draa-Tafilalet reste de loin la région la moins touchée par la tuberculose avec 27 cas notifiée pour 100.000 habitants, cela pourrait être expliqué par le profil démographique de celle-ci notamment le nombre d'habitants et la faible densité de la population, mais aussi par les particularités sociogéographiques de la région à savoir les conditions climatiques et l'urbanisation [22], [23]. (Figure 29)

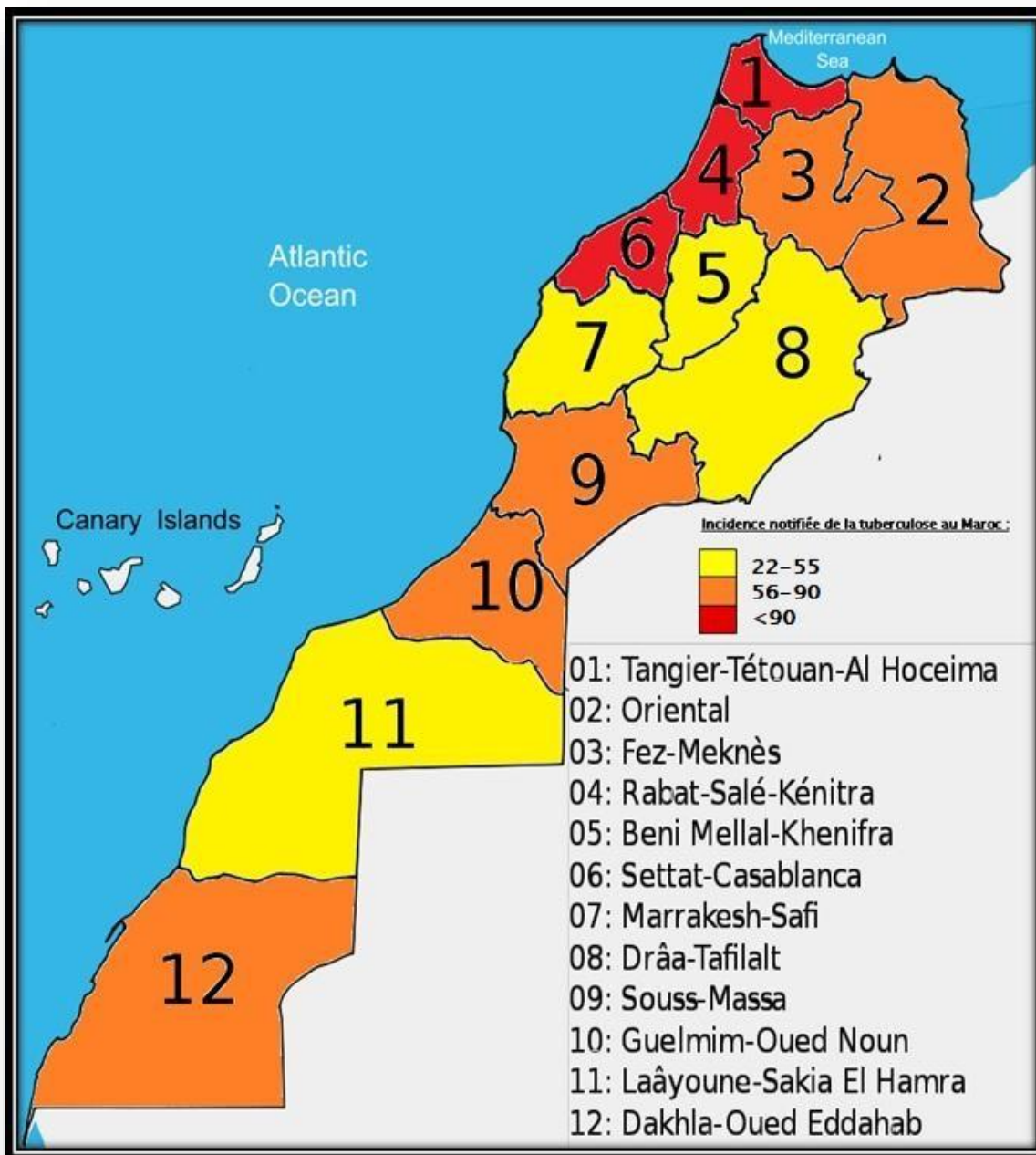


Figure 29 : Répartition régionale de l'incidence notifiée de la tuberculose au Maroc

II. Etio-pathogenie :

1. Agent pathogène :

1.1. Définition :

La tuberculose est une maladie consécutive à une infection par des bacilles du complexe Mycobacterium tuberculosis (MTC) qui comprend principalement le Mycobacterium tuberculosis stricto sensu (bacille de Koch décrit en 1882 par Robert Koch), M. bovis et M. africanum ainsi que d'autres espèces rarement rencontrées. L'homme est le seul réservoir porteur de la tuberculose active et la contamination se fait généralement par transmission aérienne[24].

1.2. Nomenclature :

Du point de vue taxonomique, l'espèce complexe M.tuberculosis appartient au genre Mycobacterium, qui est le seul genre de la famille des Mycobactériaceae, dans l'ordre Actinomycétales. Les mycobactéries et les taxons apparentés se distinguent facilement en fonction de leur capacité à synthétiser des acides mycoliques. Les espèces mycobactériennes sont différenciées sur la base des caractéristiques phénotypiques[25].

Le genre Mycobacterium comprend aussi les mycobactéries non cultivables et les mycobactéries atypiques ou encore appelées « Mycobactéries Non Tuberculeuses

» (MNT)[26].(Figure 30)

Le complexe M.tuberculosis est constitué de 7 sous-espèces : M.tuberculosis et M.africanum dont le réservoir naturel est préférentiellement humain, M.bovis, M.microti, M.pinnipedii, M.caprae et M.canetti dont le réservoir naturel est animal[25]. Les mycobactéries du (MTC) sont des pathogènes spécifiques, génétiquement très liées, elles sont naturellement sensibles aux antituberculeux[27].

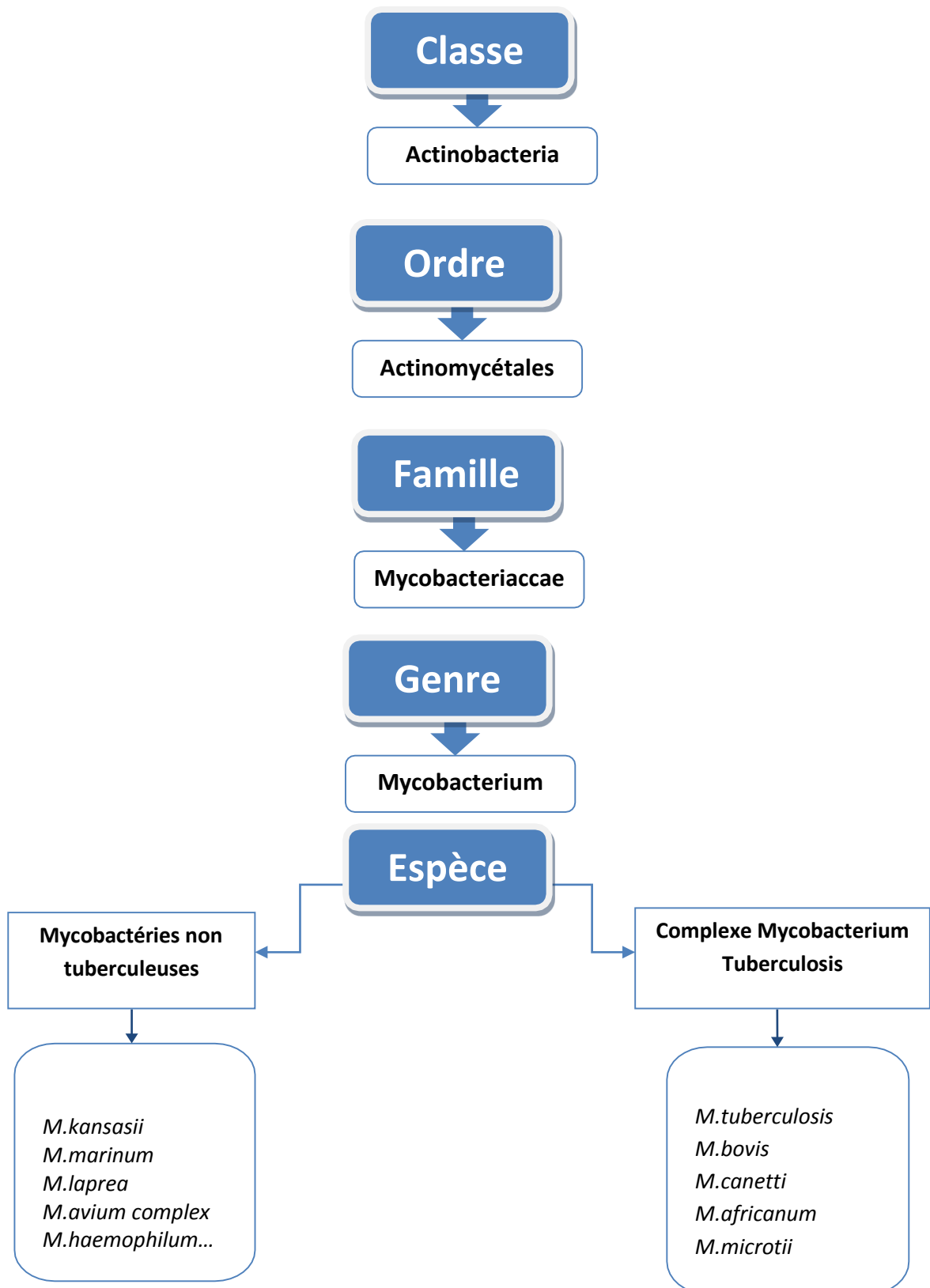


Figure 30 : Représentation schématique de la classification des mycobactéries

1.3. Caractère bactériologiques :

❖ **Caractères morphologiques :**

Les M.tuberculosis sont des bacilles à Gram positif aérobie strict. Ils prennent la forme de bâtonnets immobile, droit ou légèrement incurvé incapable de former des spores. Ils ont une longueur de 2 à 4 micromètres et une largeur de 0,2 à 0,5 Um[28].(Figure31 et 32)

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

Sur le plan structural elle est constituée schématiquement de l'intérieur vers l'extérieur, d'une membrane plasmique semblable, à celles d'autres bactéries. D'une paroi, composée outre de peptidoglycane, d'acides mycoliques exclusifs aux mycobactéries et à l'arabinogalactane, qui forment une barrière hydrophobe, les protéines de transport dans la membrane plasmique et les porines dans la couche d'acide mycolique permettent le passage de substances hydrophiles. Au-dessus de cette couche se trouve une capsule, constituée de polysaccharides, de protéines et de lipides[29], [30]. La technique de cryomicroscopie électronique en section vitreuse (CEMOVIS) a récemment permis de visualiser la structure fine de l'enveloppe et de mettre en évidence une bicouche lipidique appelée mycomembrane (ou membrane externe).L'épaisseur de la mycomembrane ou membrane externe a été estimée à 7-8 nm pour les mycobactéries[31], [32].(Figure33)

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

L'acido-alcool-résistance doit être observée sur des bacilles isolés pour éviter une interprétation abusive de la décoloration inefficace du centre d'agrégats cellulaires. Des organismes d'autres genres peuvent également présenter une certaine acido-alcool-résistance, en particulier les *Nocardia* et genres apparentes, *Gordona*, *Rhodococcus*, et *Tsukamurella*, et dans une moindre mesure les corynebactéries[33].

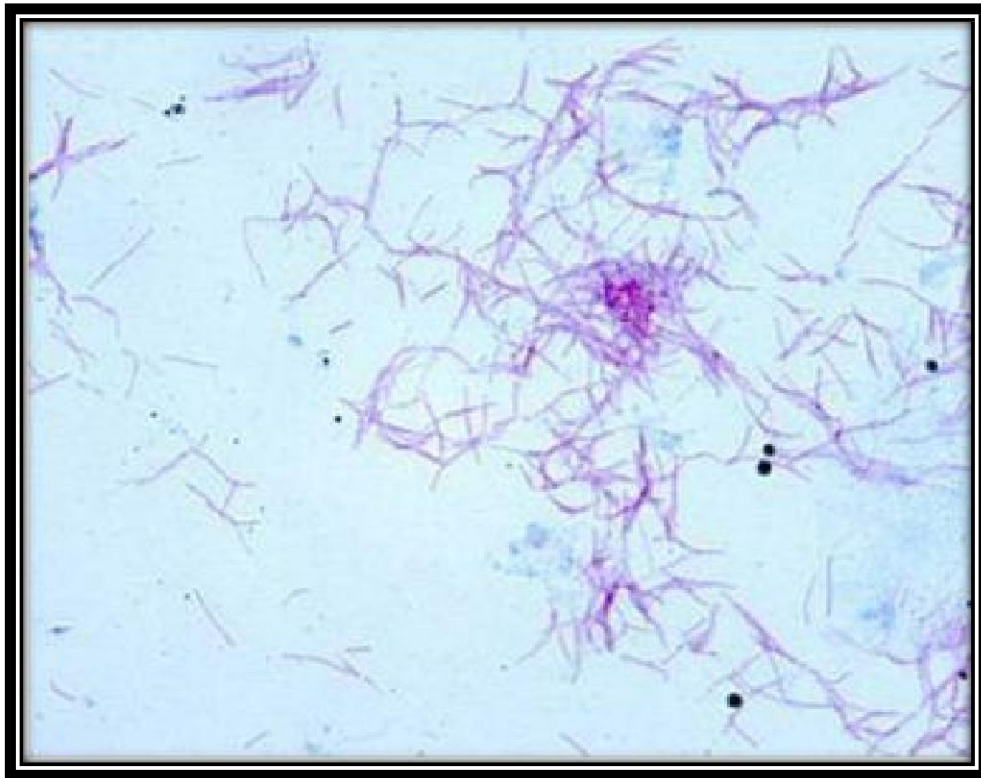


Figure 31 : Examen direct au microscope optique avec coloration de Ziehl Neelsen[21]

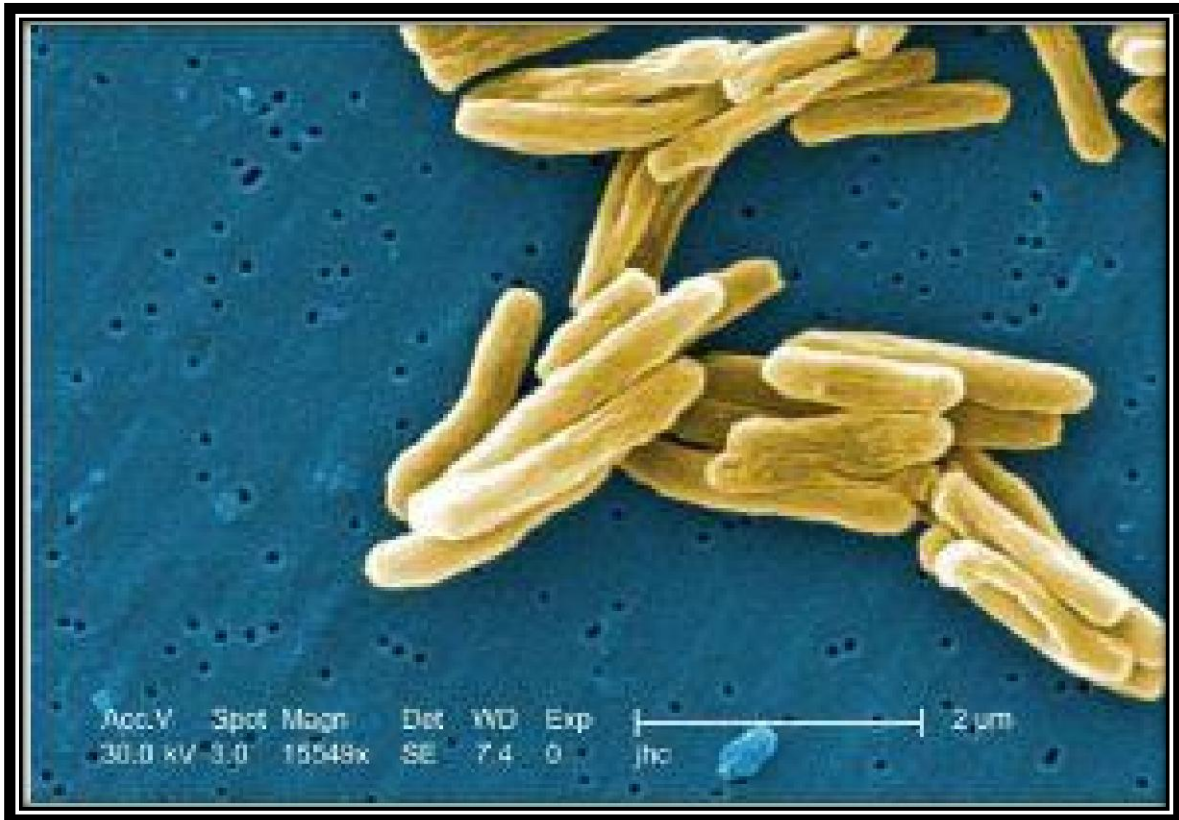


Figure 32 : Image Bacilles de Koch au microscope électronique à balayage après coloration digitale (15549X)[34]

❖ **Caractères biochimiques :**

La niacine (acide nicotinique) joue un rôle vital dans la vie organique, car elle intervient dans les réactions d'oxydoréduction du métabolisme énergétique et dans les processus de réparation de l'ADN. Bien que toutes les mycobactéries produisent de la niacine, la plupart d'entre elles l'emploient dans la synthèse des coenzymes. En revanche, *M.tuberculosis* produit et accumule des quantités importantes de niacine résultant d'un processus de dégradation très active du dinucléotide nicotinamide- adénine et de l'incapacité de traiter la niacine résultante. In vitro, *M.tuberculosis*, *M.Canettii*, et certains isolats de *M.africanum* excrètent la niacine hydrosoluble dans les milieux de culture, dont la détection est extrêmement utile pour l'identification définitive[35].

Comme beaucoup d'aérobies, y compris d'autres mycobactéries, le bacille tuberculeux dépend de certaines enzymes pour détoxifier les radicaux oxygénés mortels, tels que les peroxydes et H₂O₂, qui sont auto-générés pendant la respiration ou produits par les phagocytes de l'hôte. La principale enzyme antioxydante de M. tuberculosis qui peut hydrolyser le H₂O₂ est une catalase-peroxydase thermolabile avec à la fois des activités de catalase et de peroxydase. La stabilité thermique de cette enzyme est un marqueur du complexe de M. tuberculosis [36].

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

Il est aussi capable de produire de l'ammoniac à partir de l'urée par une réaction induite par l'uréase. L'ammonium peut ensuite être utilisé par le microorganisme pour la biosynthèse. Son activité augmente lorsque les sources d'azote sont limitées [37].

De plus, l'alcalinisation consécutive du microenvironnement par les ions d'ammonium pourrait inhiber la maturation des phagolysosomes et contribuer à la maturation défectueuse des molécules majeures d'histocompatibilité de classe II des monocytes hôtes [38].

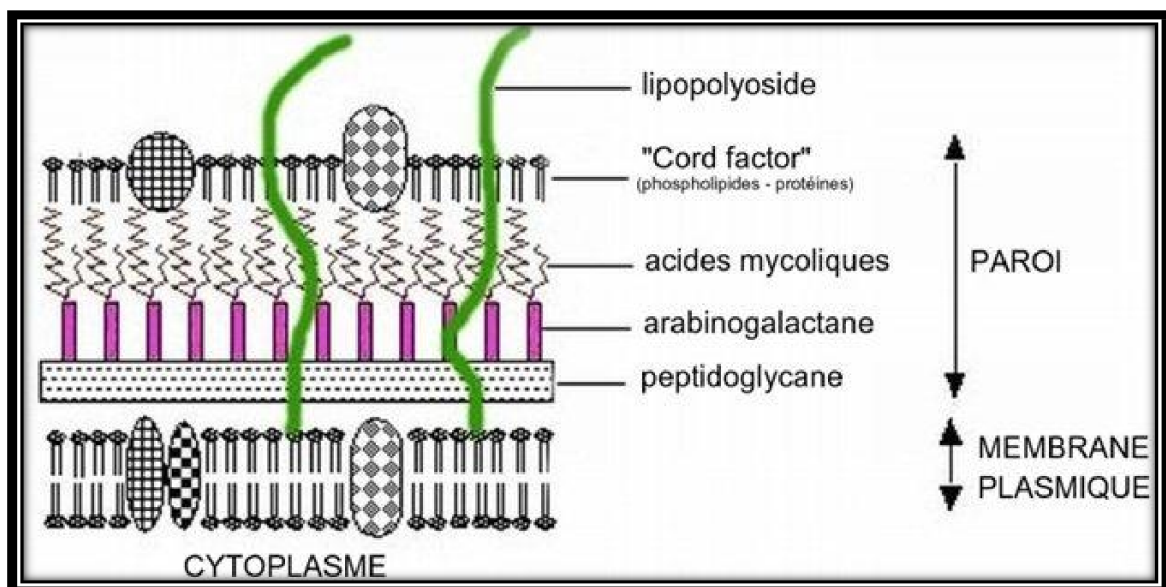


Figure 33 : Structure de la paroi des mycobactéries [39]

❖ **Caractères culturaux :**

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

Le magnésium et le fer sont essentiels à la vie. Une carence de ces éléments réduit fréquemment la virulence des bactéries, y compris le bacille tuberculeux. Dans la nature, le bacille se développe mieux dans les tissus à forte concentration d'oxygène avec une tension partielle, tels que les poumons dont les lobes supérieurs, en particulier, sont bien aérés. Le dioxyde de carbone est aussi essentiel et peut être prélevé dans l'atmosphère. En laboratoire, une atmosphère de 5 à 10% de ce gaz favorise la croissance de la culture, au moins pendant la phase initiale d'incubation[40].

M.tuberculosis est mésophile et neutrophile, sa multiplication étant limitée à des conditions offertes par les animaux à sang chaud: environ 37 ° C et un pH neutre. Les intervalles de température et d'ions d'hydrogène, dans lesquels le bacille est capable de se multiplier, sont relativement étroits. Une concentration saline élevée telle que celle trouvée dans un milieu contenant du chlorure de sodium à 5%, inhibe sa croissance[41].

Dans des conditions de laboratoire favorables, M.tuberculosis se divise toutes les 12 à 24 heures. Ce rythme est extrêmement lent par rapport à celui de la plupart des bactéries cultivables. Cette différence pourrait être partiellement due à l'imperméabilité de la paroi cellulaire qui limite l'absorption des nutriments[42].

❖ **Caractéristiques génétiques :**

Le génome H37Rv de M.tuberculosis se compose de $4,4 \times 10^6$ paire de base (Pb) et contient environ 4 000 gènes. Une analyse du génome de M.tuberculosis montre que cette bactérie présente des caractéristiques uniques. Plus de 200 gènes sont identifiés comme des enzymes codant pour le métabolisme des acides gras, soit 6% du total[43], [44].

Parmi ceux-ci, environ 100 sont censés fonctionner dans l'oxydation des acides gras β , alors que *E. Coli* ne possède que 50 enzymes impliquées dans le métabolisme des acides gras. L'actinomycète *Streptomyces coelicolor*, de parenté éloignée, en compte 115 au total, ce qui correspond à un peu plus de 1% des protéines, dont 59 sont considérées comme impliquées dans la dégradation des acides gras. Ce grand nombre d'enzymes de *M.tuberculosis* qui utilisent prétendument des acides gras peut être lié à la capacité de cet agent pathogène à se développer dans les tissus de l'hôte infecté, où les acides gras sont peut-être la principale source de carbone[44], [45].(Figure 34)

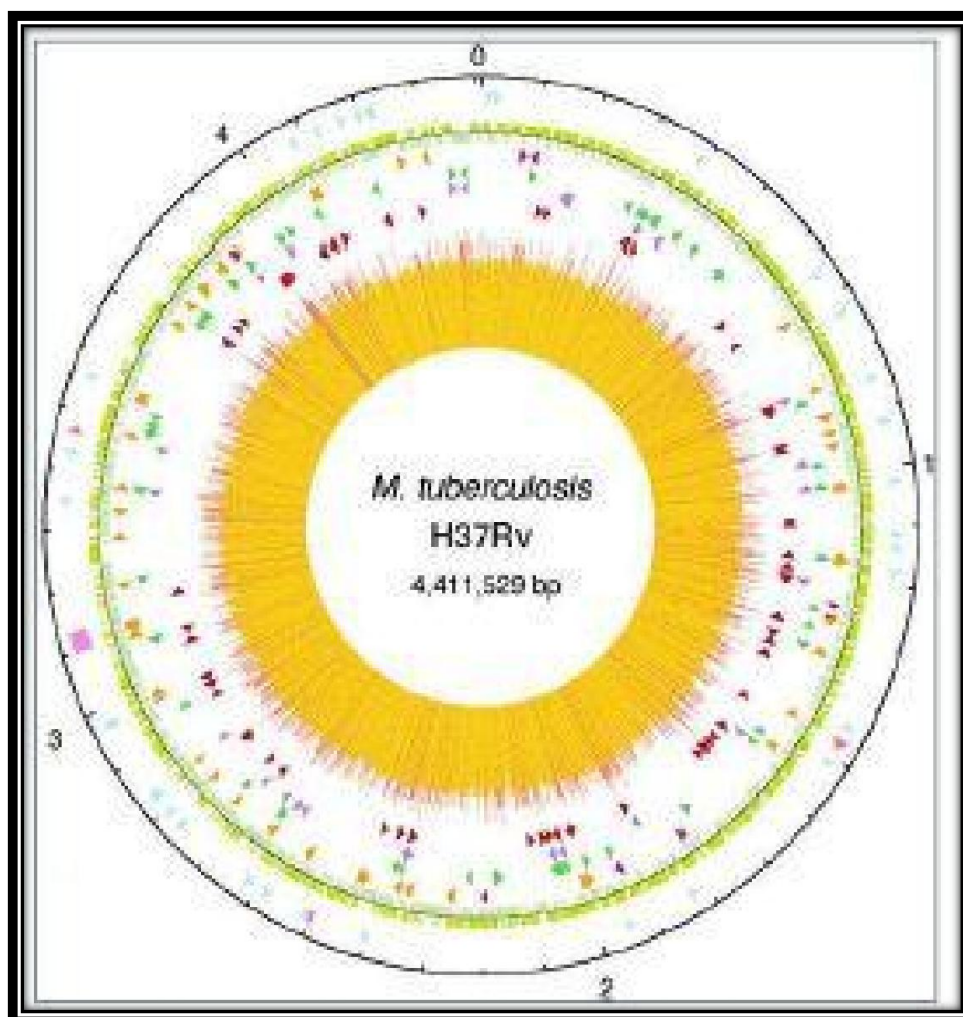


Figure 34 : Carte génétique du chromosome H37RV du *M. tuberculosis*[45]

❖ Mode de transmission et facteurs favorisants :

La tuberculose se transmet de personne à personne généralement par voie aérienne, en toussant, en parlant ou en éternuant, le patient atteint de tuberculose pulmonaire ou laryngée produit des gouttelettes infectieuses appelées « gouttelettes de Flugge » qui restent en suspension dans l'air pendant plusieurs heures. La transmission se produit lorsqu'une personne inhale des gouttelettes contenant la bactérie de la tuberculose[46].

Ces gouttelettes voyagent par la bouche ou les voies nasales et se déplacent dans les voies respiratoires supérieures. Ils atteignent ensuite les bronches et finalement les poumons et les alvéoles. La tuberculose peut se transmettre par voie digestive aussi en consommant du lait de vache non pasteurisés pour le *M.bovis*[46], [47]. (Figure 35)

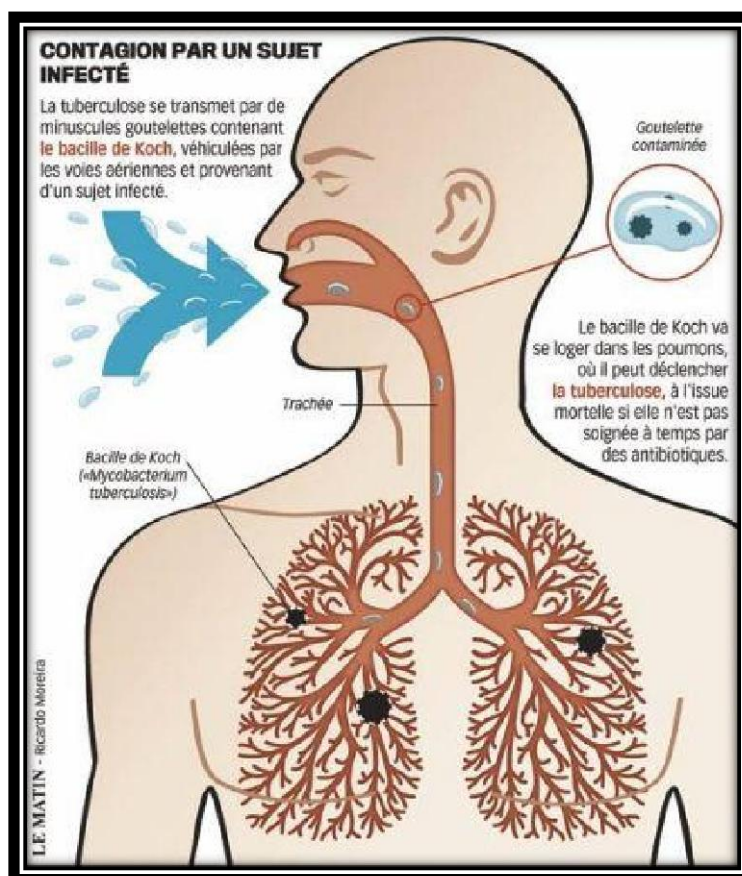


Figure 35 : Transmission interhumaine de la tuberculose pulmonaire[48]

La transmission de la tuberculose peut être favorisée par plusieurs facteurs dont : la contagiosité, l'environnement et les déficits immunitaires[49]. En effet, Les patients qui sont porteurs de M.tuberculosis avec un examen microscopique direct des expectorations positifs sont de loin les plus contagieux, ceux positifs à la culture mais négatifs à l'examen microscopique sont moins contagieux. Les patients dont la microscopie et la culture de expectorations sont négatifs ne sont habituellement pas contagieux. En général, le risque d'infection chez les contacts familiaux des patients tuberculeux est de 30%[50].

Le plus haut risque de transmission et retrouvés le plus souvent au niveau des logements mal ventilés habités par des patients atteints de la tuberculose et spécialement chez les personnes défavorisés habitants en promiscuité comme les prisonniers, travailleurs, migrants logés dans des dortoirs collectifs, ou les populations réfugiées ou déplacées vivant dans des conditions inadéquates. Ces conditions sont souvent associées à des retards dans le diagnostic des patients atteints de tuberculose, ce qui augmente la durée d'exposition de leurs familles aux bacilles[49].

Quelles que soient les circonstances, la maladie tuberculeuse est le résultat d'un déséquilibre entre la charge bactérienne tuberculeuse (les bacilles présents dans l'organisme) et les défenses de l'organisme. Ces dernières peuvent être altérées par plusieurs paramètres comme la malnutrition, le diabète, une gastrectomie, une maladie rénale chronique et les conditions conduisant à une déficience immunitaire comme l'infection par le VIH ou un traitement à long terme (corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs)[51].

III. Physiopathologie de la tuberculose :

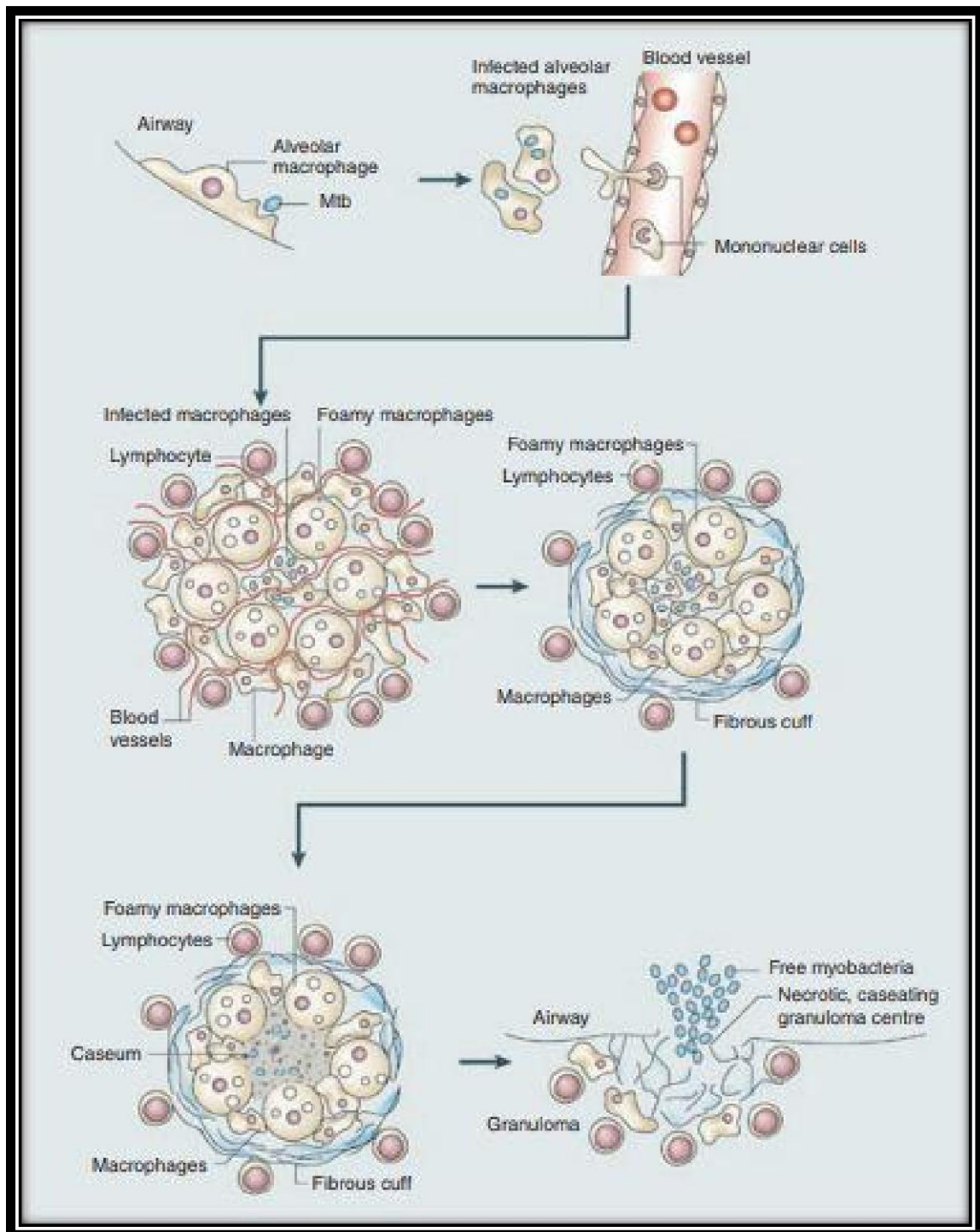


Figure 36 : Cycle de vie du *M.tuberculosis*[52]

Une fois l'hôte contaminée par l'inhalation de gouttelettes infectées émises lors de la toux, les bacilles atteignant les territoires alvéolaires vont être phagocytés par les macrophages alvéolaires mais le *M.tuberculosis* peut renverser ce processus et échapper à la destruction pour pouvoir ensuite se multiplier en intracellulaire aboutissant en 2 à 3 semaines à la lésion initiale pulmonaire appelé granulome tuberculoïde contenant environ 10^5 de bacilles[53], [54]. (Figure 36)

A partir de ce moment deux possibilités se présentent : dans 90% des cas, l'évolution se fera vers la guérison spontanée, en laissant une cicatrice de primo-infection, on parle alors d'infection tuberculeuse latente au cours de laquelle la mycobactérie reste quiescente[53].

Dans les 10% de cas restant, l'infection n'est pas maîtrisée et le bacille continue de se multiplier l'évolution se fait alors vers la tuberculose maladie soit immédiatement après la primo infection ou au contraire après une phase de latence qui peut durer plusieurs années[55].

La tuberculose maladie sera marquée par l'infiltration du granulome primaire par des cellules T CD4+ et CD8+ ce qui va aboutir à la formation d'un granulome plus large avec une zone de nécrose caséuse fermée où le nombre de bacilles atteint un million, la maladie est non contagieuse à ce stade car le granulome est fermé[56]. On assistera ensuite à l'augmentation de la quantité de caséum qui va fistuliser dans les parois environnantes et se déverser vers l'extérieur, entraînant ainsi une émission importante des mycobactéries, environ cent millions : on est alors devant une tuberculose ouverte c'est-à-dire une maladie contagieuse[57].(Figure 37)

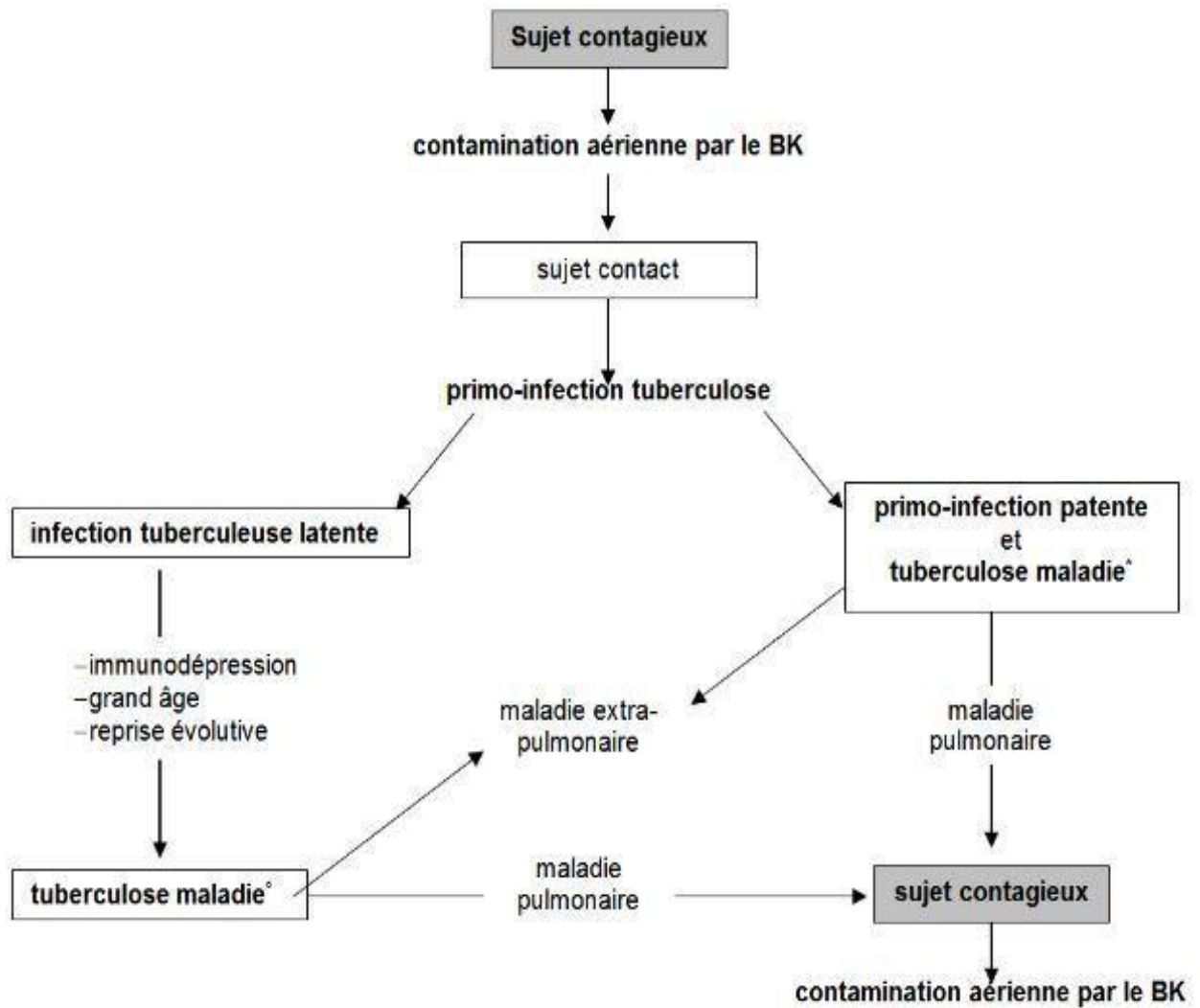


Figure 37 : Schéma résumant l'histoire naturelle de la tuberculose pulmonaire

1. Aspects cliniques :

Les signes et symptômes de la tuberculose montrent des variations importantes en fonction de l'âge et de l'état immunitaire du patient et en fonction du stade de la maladie. Le poumon est le site le plus fréquemment impliqué (80% des cas), mais le M.tuberculosis peut infecter n'importe quel autre organe[58].

1.1. Tuberculose pulmonaire :

Les localisations pulmonaires constituent la grande majorité des cas de tuberculose maladie et représentent la majorité des formes contagieuses. Les symptômes de la tuberculose s'installent progressivement et persistent plus de 3 semaines. Ces symptômes, associant des signes généraux et respiratoires, ne sont pas spécifiques occasionnant ainsi un retard diagnostique et un risque de contamination de l'entourage. La tuberculose pulmonaire comporte une forme primaire et une autre secondaire (tuberculose pulmonaire commune)[59].

❖ La primo-infection tuberculeuse :

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

Si ce premier contact infectant survient à un âge avancé ou sur un sujet fragilisé (VIH), l'évolution peut se faire d'emblée vers une forme pneumonique excavée à dissémination bronchogénique[53].

❖ La tuberculose maladie :

Le plus souvent, les symptômes s'installent progressivement et persistent plusieurs semaines. Ces symptômes, associant des signes généraux et respiratoires, sont non spécifiques occasionnant un retard diagnostique et un risque de contamination de l'entourage[53], [59].

Les signes généraux sont marqués par une fièvre généralement modérée et à prédominance nocturne. Elle peut prendre un aspect oscillant avec des frissons dans certaines formes sévères. Les sueurs nocturnes sont très fréquentes, surtout dans les formes évoluées de tuberculose. Une altération de l'état général (AEG) est observée mais souvent négligée par les patients. L'amaigrissement peut, dans les formes graves, dépasser 10 kg. L'anorexie et les malaises, fréquents dans la tuberculose évoluée, peuvent être les seuls signes de la maladie. La toux productive ou non peut être absente au début de la maladie, puis devient de plus en plus fréquente et survient surtout le matin. Les douleurs thoraciques sont présentes en cas d'épanchements pleuraux. Les hémoptysies inquiètent le malade et orientent rapidement vers le diagnostic mais sont rarement massives. La dyspnée se voit dans les formes évoluées de la maladie ou en cas d'atteinte pleurale[58], [59].

La tuberculose pulmonaire peut aussi se manifester cliniquement dans un contexte aigu, à l'occasion d'une complication (hémoptysie, épanchement pleural, pneumothorax) ou d'une infection broncho-pulmonaire aiguë[59].

1.2. La miliaire tuberculeuse :

La tuberculose miliaire est la conséquence de la dissémination hématogène du bacille tuberculeux. Elle commence habituellement insidieusement par de l'anorexie, des malaises, de la fièvre, une perte de poids, symptômes qui s'aggravent progressivement aboutissant à un tableau infectieux sévère avec insuffisance respiratoire se majorant progressivement. D'autres signes comme la toux, la dyspnée et l'hémoptysie peuvent manquer[58].

Un signe spécifique mais rare de la miliaire tuberculeuse est le tubercule de Bouchut qui est une tache jaunâtre à bords flous, peu saillante, pouvant devenir blanchâtre lorsque la maladie progresse, siégeant sur la rétine près d'un vaisseau[58], [60].

1.3. La tuberculose extra-pulmonaire :

La TEP représente l'infection des différents organes par voie hématogène, lymphatique ou aérienne et elle peut être associée ou non à une forme pulmonaire. Les atteintes extra-pulmonaires les plus fréquentes sont les atteintes ganglionnaires, pleurales et ostéo-articulaires, alors que la plus redoutable reste l'atteinte méningée. Cependant elles peuvent impliquer aussi mais plus rarement l'appareil génito-urinaire, la cavité péritonéale ou d'autres sites[61]. La tuberculose extra-pulmonaire représente souvent un défi diagnostique car les symptômes et les signes sont non spécifiques et varient selon les organes impliqués[62].

IV. Diagnostic de la tuberculose :

1. L'imagerie thoracique :

L'imagerie reste un moyen très important dans le dépistage le diagnostic et le suivi de la tuberculose, la sémiologie radiologique oriente le diagnostic devant des images spécifiques très évocatrices. Les examens radiologiques seront demandés en fonction de tableau clinique et de l'organe atteint[63], [64].

Dans la tuberculose pulmonaire, la sémiologie de base des lésions induites par celle-ci est très polymorphe comportant des opacités alvéolaires, des images nodulaires, des images cavitaires et la miliaire[63]. La tuberculose primaire peut se manifester radiologiquement par des opacités parenchymateuses prédominant dans les lobes inférieurs et moyens, ces lésions se résorbent sans laisser de séquelles mais cette résolution peut prendre jusqu'à 2 ans. Les adénopathies (ADP) sont le plus souvent unilatérale[65]. (Figure 38)

La TDM est plus sensible pour détecter cette atteinte et déceler une hypodensité centrale correspondant à la nécrose caséuse et une prise de contraste périphérique en anneau après injection de produit de contraste, correspondant au tissu inflammatoire granulomateux[66].(Figure 39)

Après réactivation d'une lésion tuberculeuse antérieure (forme post primaire), l'atteinte ganglionnaire est moins fréquente, alors que l'excavation est caractéristique de cette forme[63]. La présence de lésions cavitaires est un facteur significativement associé à la positivité de la recherche de BK dans les expectorations du fait de la plus grande richesse bacillaire des cavernes. Ces lésions sont identifiées sur la radiographie du thorax qui peut visualiser des images aériques, rarement hydro- aériques, de contours souvent anfractueux, à limites nettes et à parois épaisses[65]. La détection, à la TDM, de la bronche de drainage et de micronodules autour de ces images cavitaires oriente vers le diagnostic de tuberculose[64], [66]. (Figure 40)

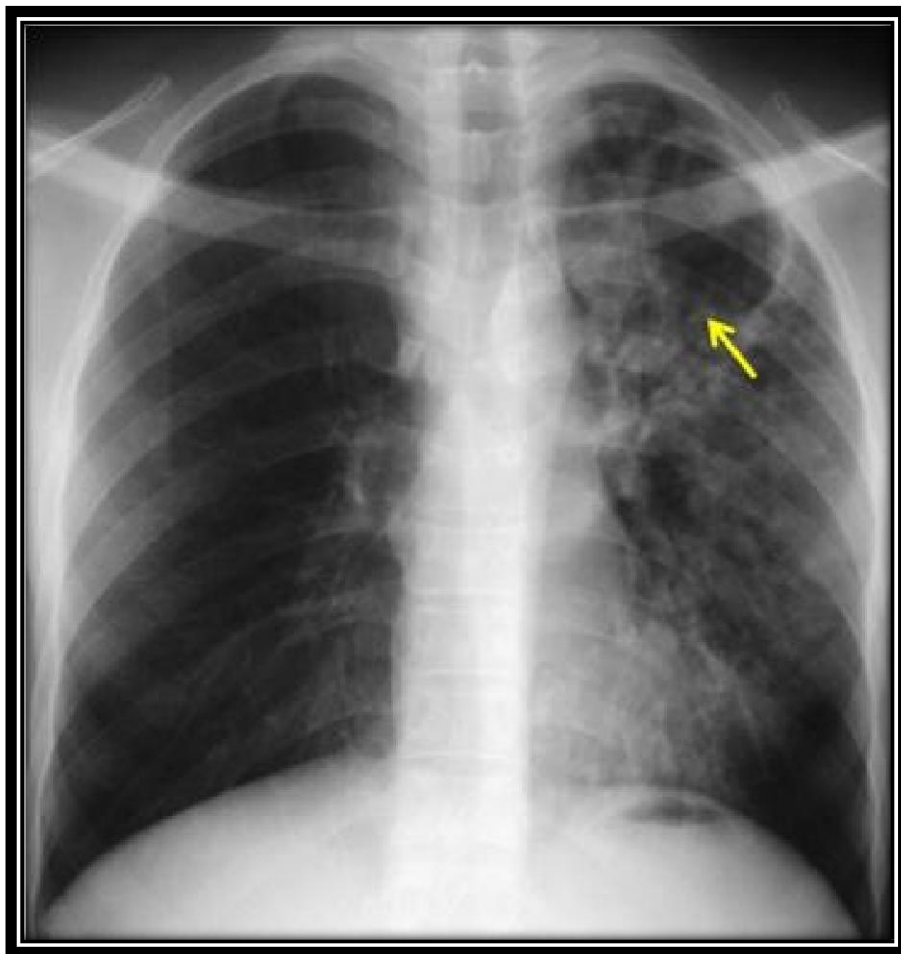


Figure 38 : Radiographie de thorax montrant une image cavitaire apicale gauche[67]

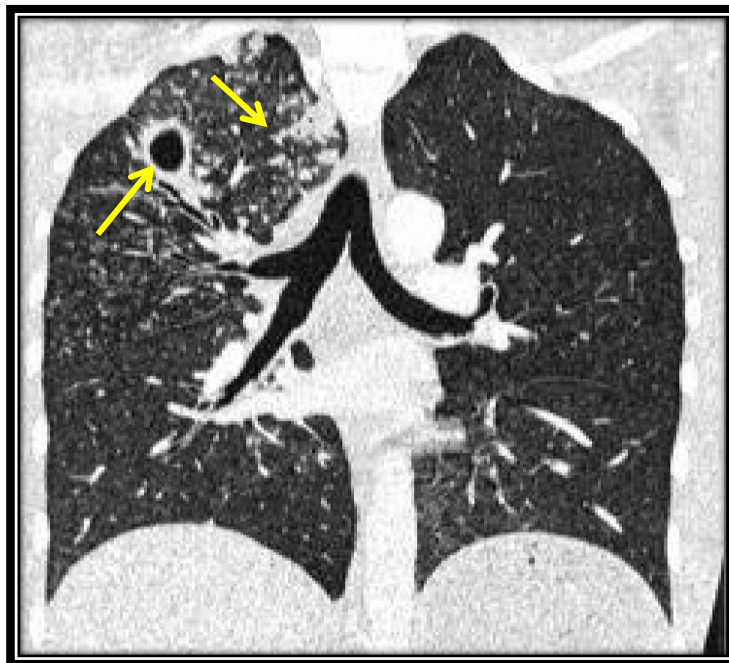


Figure 39 : Reconstruction coronale montrant une image cavitaire apicale droite et des images micronodulaires[67]



Figure 40 : Coupe scannographique axiale montrant une pneumonie tuberculeuse avec visualisation de la bronche de drainage[67]

2. Tests de dépistage :

2.1 Intradermoréaction à la tuberculine :

L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) mise au point par Charles Mantoux en 1907, est le plus vieux test utilisé pour le diagnostic de la tuberculose latente. Ce test consiste à injecter un extrait antigénique appelé dérivé protéique purifié (DPP), obtenu à partir de filtrats de cultures des souches de *M.tuberculosis* sur des milieux synthétiques. Cet extrait injecté à la face antérieure de l'avant-bras, induit une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire retardée de 48 à 72 heures. La réalisation d'un test tuberculinique est indiquée lors d'une enquête autour d'un cas de tuberculose, le dépistage ou la surveillance des personnes fréquemment exposées à la tuberculose ou bien lors d'un test pré-vaccinal chez l'enfant de plus de quatre semaines[68].

La réalisation de l'injection intradermique fait apparaître immédiatement une papule par soulèvement du derme prenant un aspect de peau d'orange, témoin d'une bonne réalisation technique. La tuberculine provoque localement la libération de plusieurs lymphokines qui, dans les 24 à 72 heures suivantes, donnent une infiltration localisée de la peau. L'induration qui s'est développée autour du point de ponction est mesurée transversalement par rapport au sens de l'injection. Le diamètre de l'induration est mesuré en millimètres (mm) à l'aide d'une règle graduée et peut atteindre 30 mm[68].(Figure 41)

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

Dans ce cas-là, elle est le témoin d'une tuberculose-infection latente (ITL) ou d'une tuberculose-maladie (TM), mais d'autres mycobactéries peuvent entraîner des faux positifs par réaction croisée ainsi que certaines considérations épidémiologiques (Zone d'endémie, BCG...). En effet, pour prendre en compte tous ces facteurs, des intervalles de taille d'induration ont été déterminés pour aider à l'interprétation de la positivité [68]. (Figure 42)

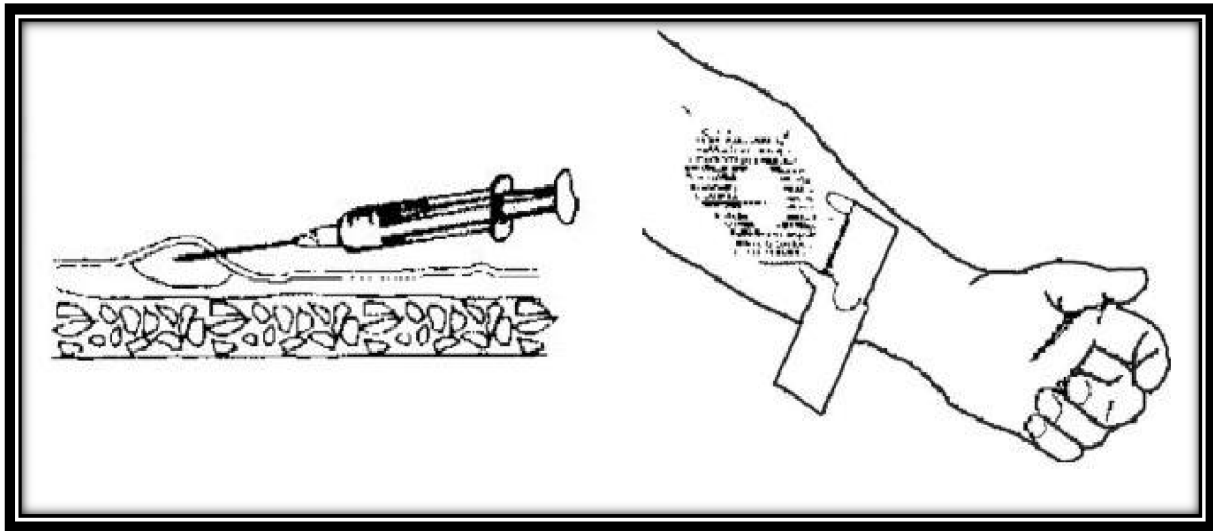


Figure 41 : Technique de réalisation et de lecture de l'intradermoréaction à la tuberculine [68]

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

Figure 42 : Aide à l'interprétation de l'intradermoréaction à la tuberculine chez l'adulte [68]

Malgré les avantages de ce test : simple, sensible et peu coûteux, l'apport de l'IDR à la tuberculine reste limité vu le nombre de faux positifs (BCG, mycobactéries apparentées...) mais aussi de faux négatifs qui peuvent se voir au cours d'authentiques infections tuberculeuses, en phase pré-allergique ou à l'occasion d'une erreur technique de réalisation de l'IDR[68].

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

Le principe de ces tests repose sur la détection de la production d'INF γ par les cellules mononuclées sanguines du patient après contact avec des protéines spécifiques de M.tuberculosis. Ils sont absents de la souche vaccinale et des mycobactéries non tuberculeuses à l'exception de M.kansasii, M.szulgai, M. marinum et M.flavesens[69]. Ces tests mettent en évidence la réaction immunitaire de type cellulaire, témoin d'une sensibilisation antérieure, sans distinction entre une infection récente ou ancienne[69], [70].(Figure 43 et 44)

La technique consiste à réaliser un simple prélèvement sanguin veineux et à le placer dans un tube hépariné qui comporte sur ses parois un équivalent de la tuberculine: un antigène est ainsi mis en contact avec le sang du patient, à 37° pendant 24H, par le laboratoire. Il se produit alors une libération de cytokines dont l'INF γ qui peut être dosé. Une seule consultation est nécessaire pour ce test. (Figure 43)

Le principal avantage de ces tests est leur bonne spécificité par rapport à l'IDR, puisqu'ils ne présentent pas de réaction croisée induite par la vaccination par le BCG ou par une sensibilisation par des mycobactéries non tuberculeuses[71].

Deux tests commerciaux ont été développés à partir de ce principe, avec des technologies un peu différentes : le Quantiferon-TB[®] basé sur la méthode ELISA pour quantifier le taux d'interféron INF γ libéré par les lymphocytes T et le test appelé T- SPOT-TB[®] qui est le plus répandu et le plus performant utilisant la méthode ELISPOT pour déterminer le nombre de cellules mononuclées sanguines libérant l'INF γ . Leur sensibilité est respectivement de 91%, 83%[72].

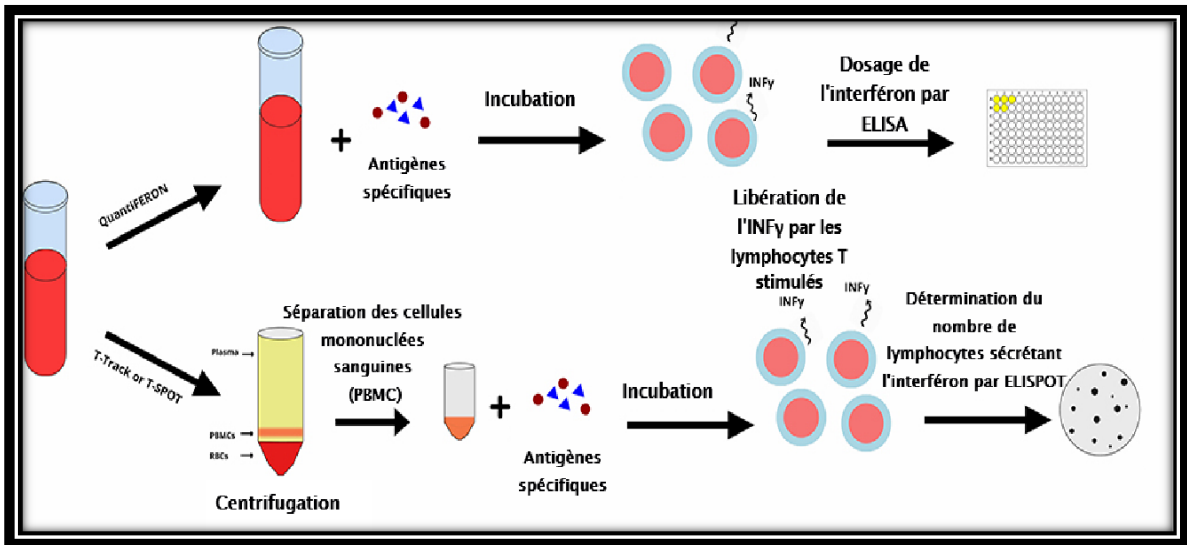


Figure 43 : Principe et techniques de réalisation des tests de quantification de l'interféron gamma[73]

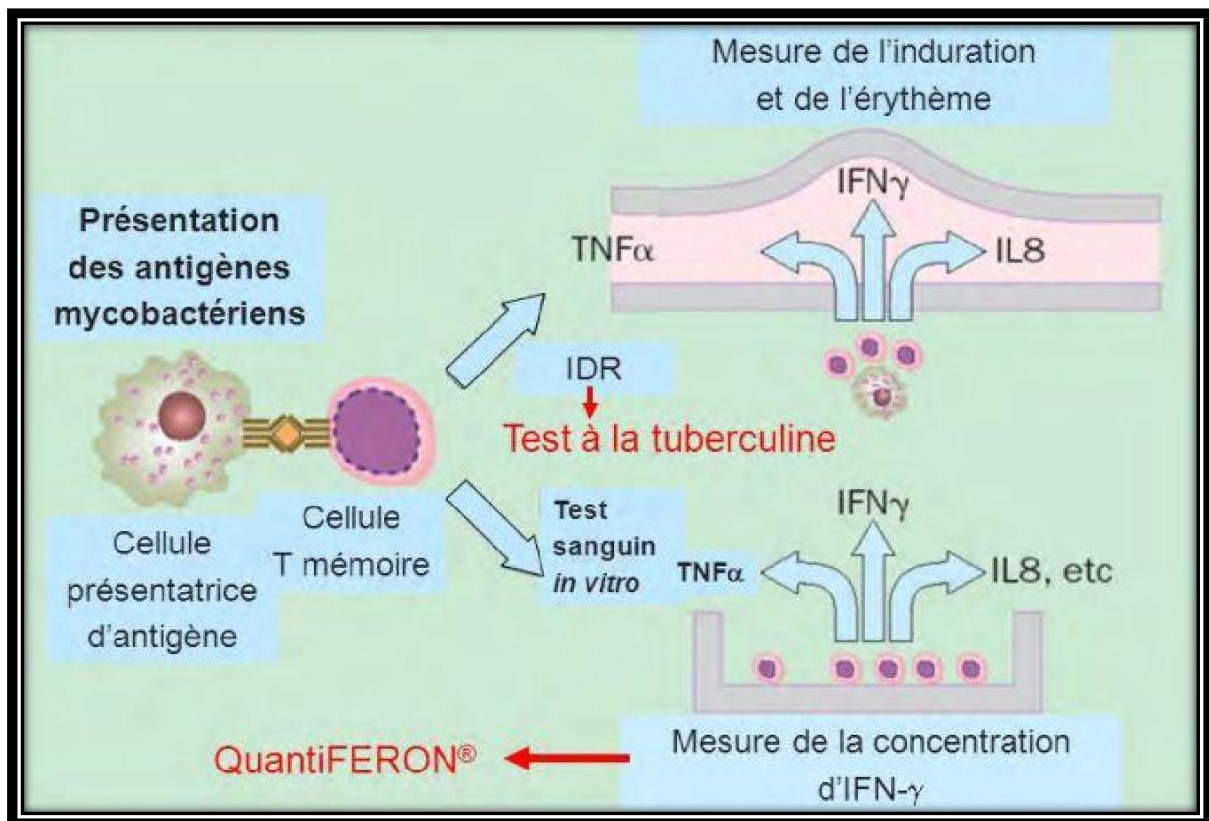


Figure 44 : Schéma résumant les principes des tests de dépistage de la tuberculose[74]

3. Diagnostic de laboratoire :

Le diagnostic de la tuberculose est évoqué devant des données cliniques et radiologiques, mais la confirmation n'est que bactériologique par la mise en évidence de *M.tuberculosis* dans les prélèvements pathologiques. La culture reste la méthode de référence car elle permet le diagnostic des tuberculoses à microscopie négative et permet d'établir un antibiogramme[75], [76].

3.1. Les prélèvements :

Il faut tout d'abord réaliser des prélèvements dont le site est en fonction du siège de la maladie. Pour la tuberculose pulmonaire on fait appel aux expectorations spontanées ou induites, au tubage gastrique, aux aspirations bronchiques et/ou au lavage broncho-alvéolaire. Il est aussi nécessaire de multiplier les prélèvements vu la multiplication lente du BK, ainsi le nombre optimal de prélèvements est de 3 (1 par jour, 3 jours consécutifs), à réaliser avant la mise en route du traitement antituberculeux[76].

Les prélèvements sont recueillis dans des flacons stériles étiquetés au nom du patient et fermé de manière parfaitement hermétique. Il est recommandé d'éviter le rinçage de la bouche avant les expectorations car la contamination des prélèvements par l'eau de distribution du réseau ou d'autres liquides peuvent contenir des mycobactéries de l'environnement. Les prélèvements doivent être rapidement transportés au laboratoire pour éviter la multiplication d'autres bactéries ou champignons et sont conservés au froid (+4 °C) en attendant leur manipulation[77].(Figure 45)

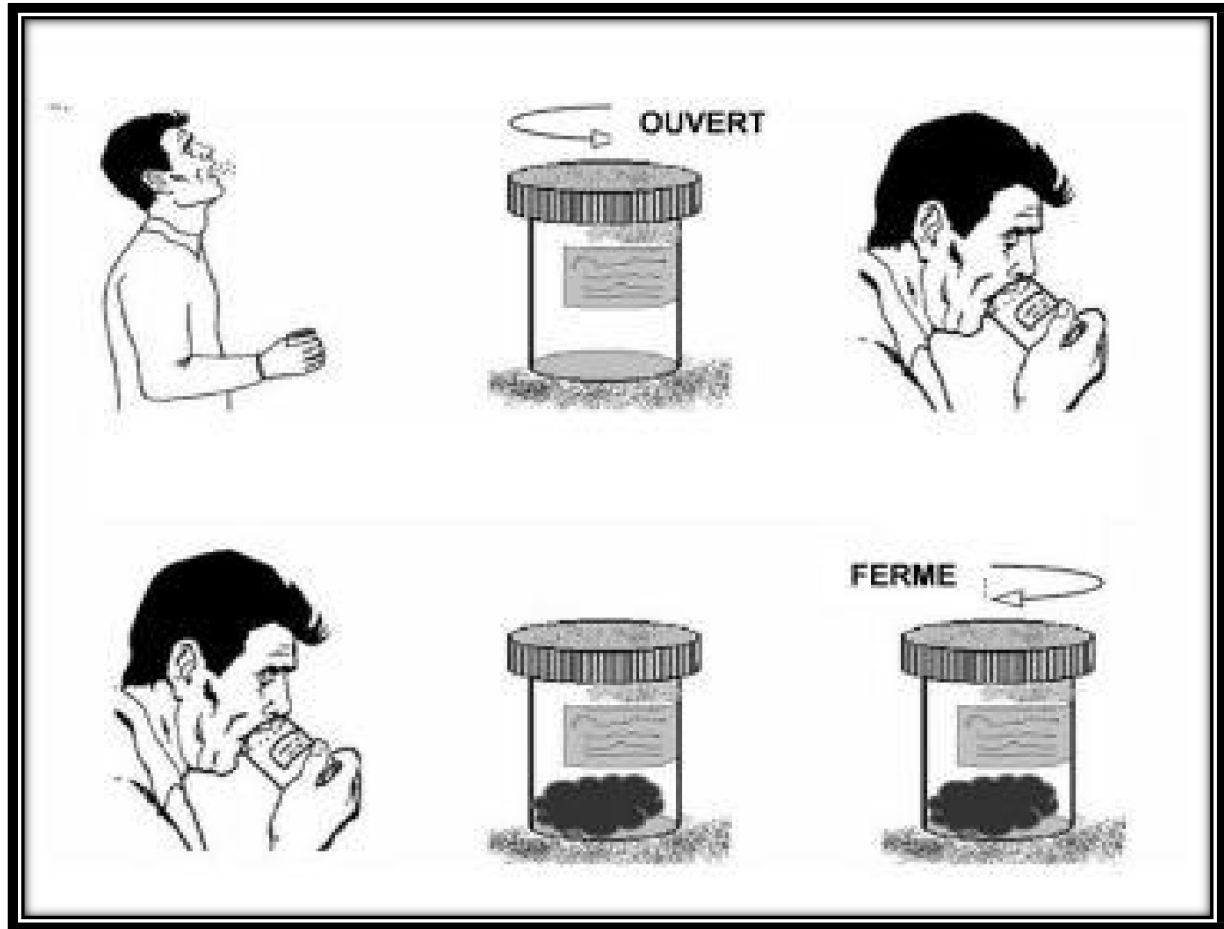


Figure 45 : Technique de recueil des expectorations[78]

3.2. Examen microscopique direct :

L'examen microscopique direct demeure un outil très simple et rapide renseignant sur la présence de BAAR dans les échantillons biologiques. La technique repose sur l'utilisation de la propriété d'acido-alcool-résistance des mycobactéries révélée par la coloration fluorescente à l'auramine qui est nettement plus sensible, d'où son utilisation dans le dépistage de masse, et ensuite une recoloration par la méthode de Ziehl-Neelsen pour la confirmation du résultat. Les BAAR apparaissent sous forme de bacilles verts fluorescents pour les frottis colorés à l'auramine (Figure46), et roses sur fond bleu après coloration de Ziehl-Neelsen(Figure 47 et 48)[76], [77].

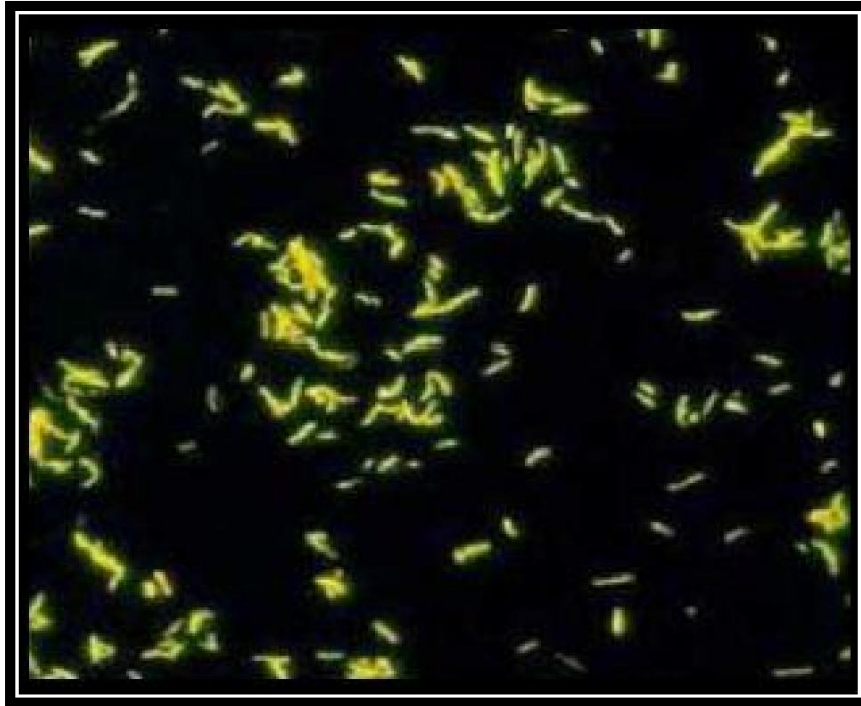


Figure 46 : Morphologie des bacilles de tuberculose après coloration à l'auramine[79]

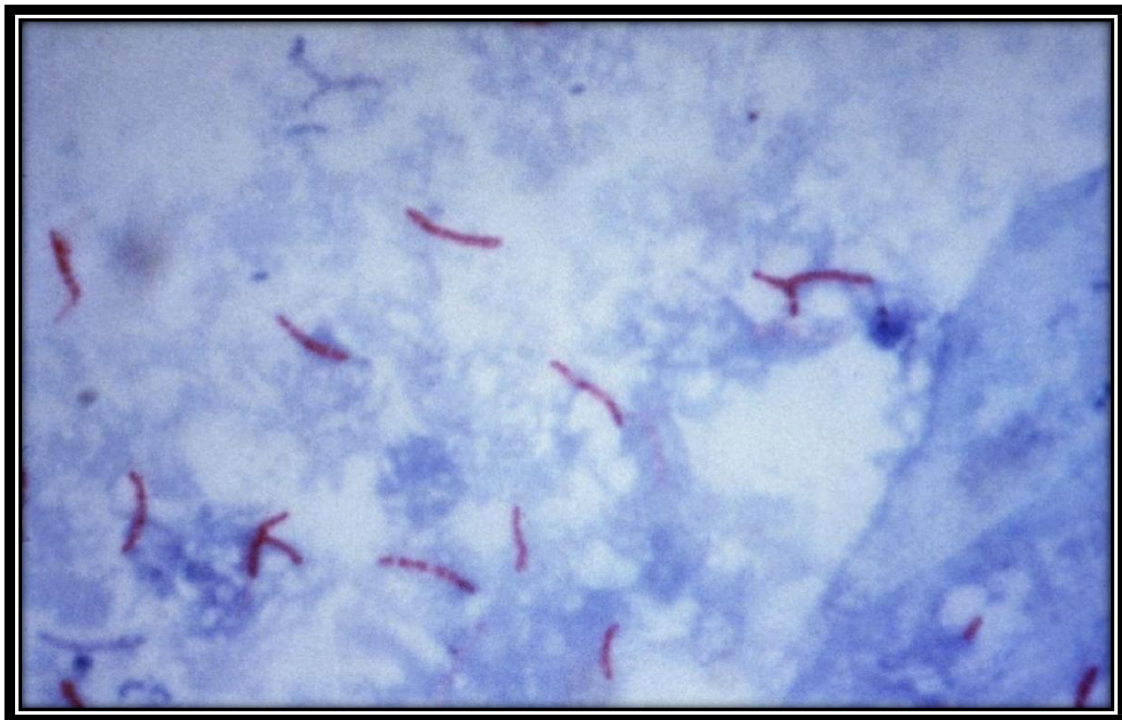


Figure 47: Morphologie des bacilles de tuberculose après coloration de Ziehl Neelsen[79]

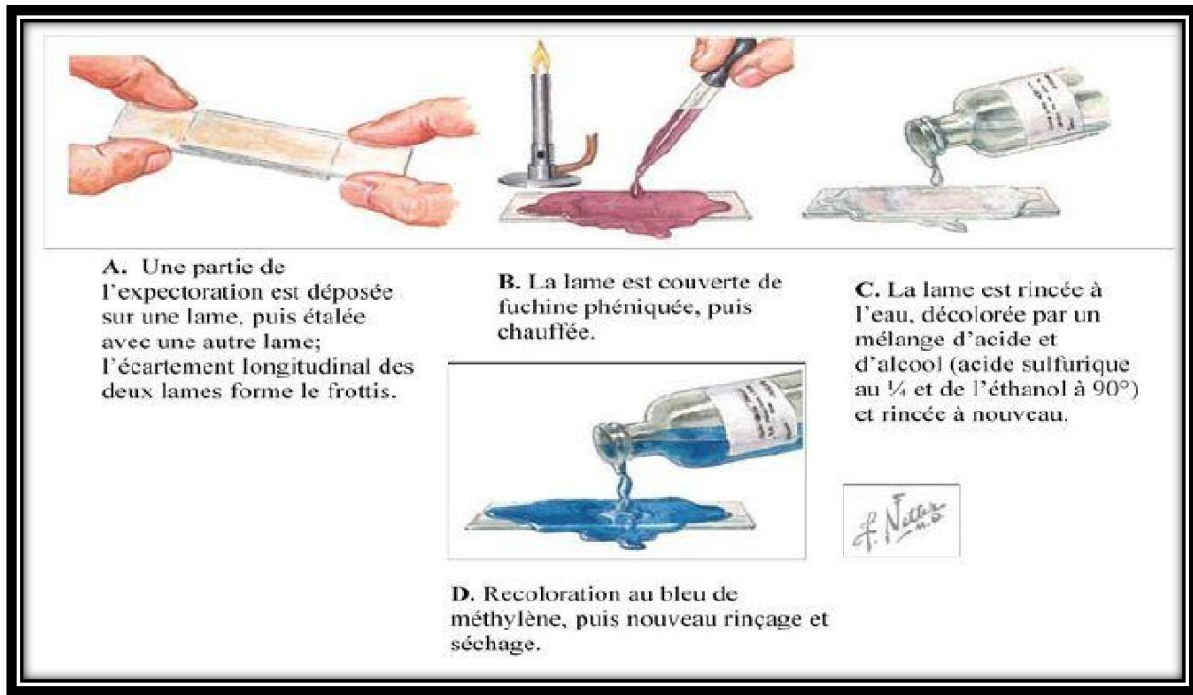


Figure 48 : Méthode de coloration à chaud de Ziehl-Neelsen[59]

L'examen direct présente plusieurs limites : sa sensibilité moyenne de 50%, l'absence de distinction entre les mycobactéries du (MTC) et les mycobactéries non tuberculeuses et l'absence de discrimination entre BAAR vivants et morts[80].

Malgré ces faiblesses, l'examen microscopique est essentiel car il permet d'établir, en quelques heures seulement, un diagnostic très probable des tuberculoses les plus contagieuses et donc de prendre très rapidement les mesures de prévention adéquates pour l'entourage. La sensibilité, qui dans ce contexte est cruciale, peut être sensiblement améliorée en répétant l'examen deux ou trois fois, en veillant à la bonne qualité du prélèvement et à celle de l'observation microscopique[77].

3.3. Mise en culture :

La culture reste la méthode de référence dans le diagnostic de la tuberculose, associée à une étape préalable de décontamination-fluidification pour les prélèvements provenant de cavités ouvertes (expectorations...), les prélèvements considérés comme stériles tels que le LCR, le

sang et les lésions fermées (ponctions ou biopsies) sont directement mis en culture sans décontamination préalable. Sa spécificité est absolue et sa sensibilité est meilleure que celle de la microscopie directe. Elle permet de confirmer les cas, d'obtenir la souche et de l'identifier, de porter le diagnostic de tuberculoses à microscopie négative et de déterminer la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées. Elle renseigne également sur la viabilité du germe [75], [81].

Les milieux de culture mycobactériens classiques comprennent des milieux à base d'œuf, à base d'agar, liquides et sélectifs. Parmi les milieux à base d'œufs on a les milieux de Lowenstein-Jensen (L-J) et Petragani. Tous sont des milieux complexes et comprennent les œufs entiers, la farine de pomme de terre, les sels, le glycérol et le vert de malachite [81].

Le bacille tuberculeux se cultive en aérobie strict entre 35 et 37 °C. En raison de la croissance lente des mycobactéries, le résultat des cultures n'est obtenu qu'après plusieurs semaines et dépend de la charge bactérienne et du milieu utilisé, respectivement compris entre 2 et 6 semaines pour le milieu solide, et 1 et 4 semaines pour le milieu liquide. Les souches du (MTC) sont classiquement identifiées par la morphologie des colonies qui sont caractérisées par un aspect rugueux, en chou-fleur, de couleur blanc crème [75], [76]. (Figure 49)



Figure 49 : Colonies de *M.tuberculosis* après culture sur milieu de Lownstein– Jensen[82]

Actuellement, ce sont les systèmes de cultures liquides automatisés introduits depuis une dizaine d'années, qui sont les plus performants. Ces cultures liquides réduisent considérablement le temps de détection par rapport aux cultures sur milieu solide en moyenne à 10 jours quand la microscopie est positive et à 14 jours quand elle est négative. Parmi ces systèmes, on peut citer le BACT/Alert automatisé et la méthode Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT)[83], [84].(Figure 50)

Cependant, la meilleure performance de la culture réside dans la combinaison des milieux solides et liquides, car certaines souches ne poussent qu'en milieu liquide et d'autres en milieu solide[84], [85]. Un autre atout des cultures en milieu liquide est de permettre de tester plus rapidement la sensibilité aux antituberculeux de première[86].

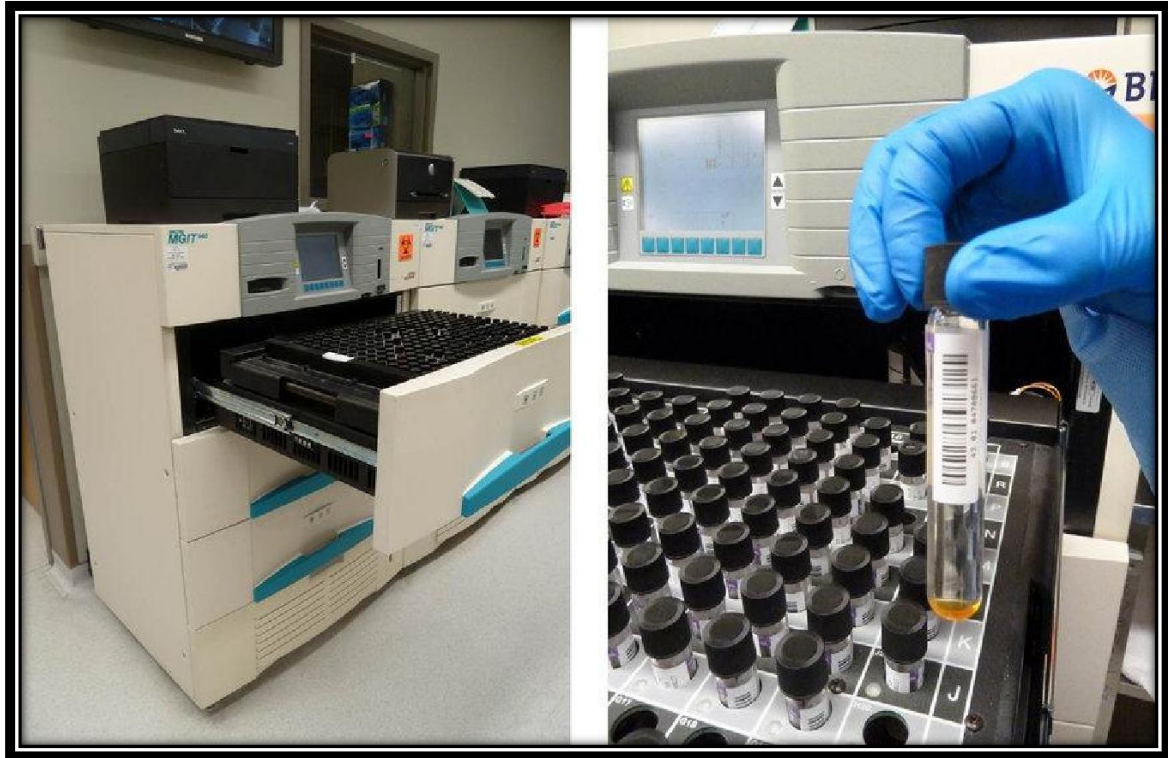


Figure 50 : Automate Bactec MGIT 960 et tube de culture en milieu liquide[87]

3.4. Techniques moléculaires :

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose a bénéficié ces dernières années de nombreuses avancées technologiques permettant d'améliorer sa sensibilité et sa rapidité. Les techniques moléculaires sont de plus en plus utilisées, grâce à leur haute sensibilité, spécificité et le délai réduit des résultats[88].

Leur principe repose sur l'amplification génique (TAG) ou

moléculaire (TAN) qui consiste à détecter et à amplifier une séquence nucléique spécifique de complexe *M.tuberculosis* directement dans les prélèvements à visée diagnostique. Ces techniques ont également l'avantage de détecter les mutations au niveau des gènes les plus fréquemment associés à la résistance aux antituberculeux, notamment la Rifampicine[88], [89].

a. Test GenXpert MTB/RIF :

Le test GenXpert MTB/RIF est un outil de diagnostic de la tuberculose complètement automatisé. Son principe consiste à la réalisation d'une PCR en temps réel semi-quantitatif pour la détection dans les différents prélèvements des fragments d'ADN du génome des mycobactéries du (MTC) et des mutations les plus fréquentes du gène rpoB indiquant une résistance à la rifampicine en moins de 2 heures. Il est réalisé sur la plateforme GenXpert®[88], [89].(Figure 51)

Ce système a apporté la preuve qu'il pouvait détecter la tuberculose dans la majorité des échantillons à frottis négatif et dépister la résistance à la rifampicine avec une spécificité atteignant (97% à 100%)[89].

Le test Xpert MTB/RIF est actuellement la seule technique parvenue à maturité et il représente une nouvelle génération de plates-formes de diagnostic moléculaire automatisé[90].

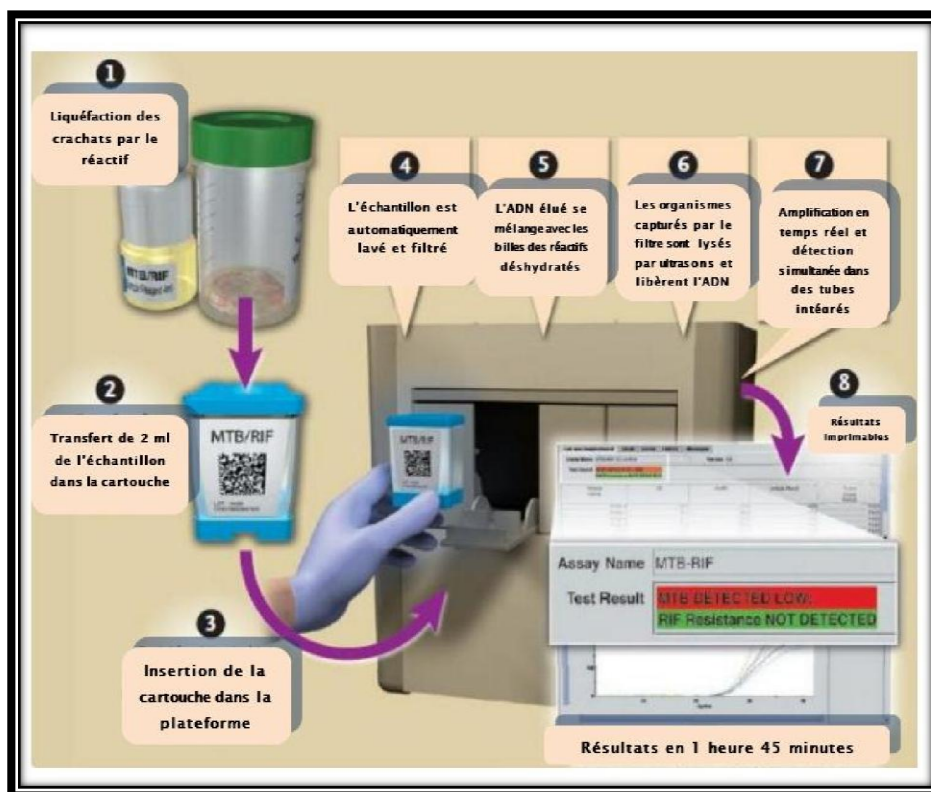


Figure 51 : Les étapes de réalisation du test GenXpert[91]

b. L'hybridation inverse sur bandelette :

Ces techniques appelées aussi « Line probe assay », sont devenues en 2008 la première méthode moléculaire approuvée par l'OMS pour la détection de *M.tuberculosis* et la pharmacorésistance à la rifampicine et/ou l'isoniazide [92]. L'identification par amplification et hybridation se fait en quelques heures à partir de la culture ou directement sur les expectorations[89](Figure 52)

Le MTC peut être mis en évidence par la technique d'hybridation inversée qui cible l'ADNr 23S (kit GenoType® *Mycobacterium* CM/AS). Le test INNO-LIPA MYCOBACTERIA permet la détection des bactéries du genre *Mycobacterium* et l'identification de 16 espèces mycobactériennes différentes[71].

Ces méthodes moléculaires ont l'avantage de fournir des résultats rapides, en quelques heures, pour les patients à frottis positif. Pour les patients à frottis négatif, une culture primaire est nécessaire avant de réaliser le test. Cependant, les principales contraintes de ces tests sont leur coût élevé, le haut niveau de technicité requis pour le personnel, les infrastructures nécessaires et le risque important de contamination croisée[93].

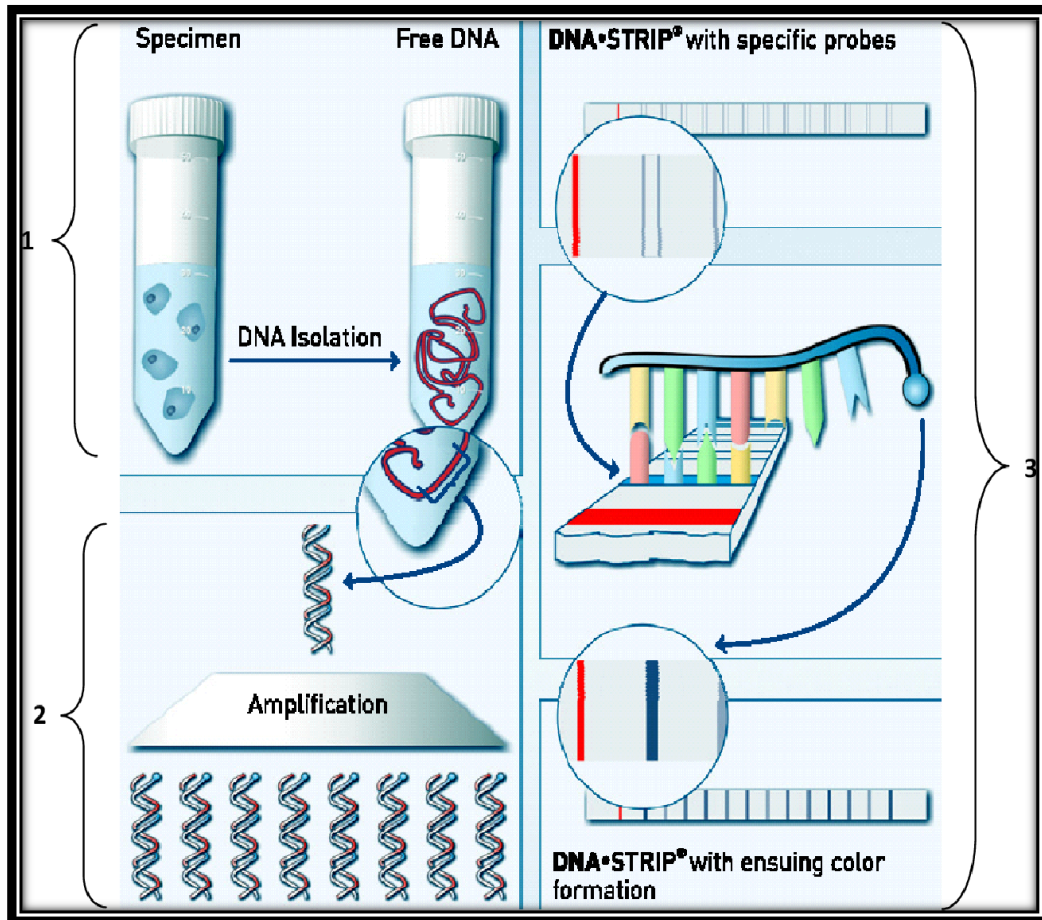


Figure 52 : Technique d'hybridation inverse sur bandelette[94]

4. Tests phénotypiques :

Les tests phénotypiques de référence pour l'étude de la sensibilité aux antituberculeux de première intention (rifampicine, isoniazide, éthambutol, streptomycine et pyrazinamide), ou antibiogramme, utilisent la méthode des proportions en milieux solides, mais récemment ils sont le plus souvent réalisés en milieu liquide (l'automate Bactec MGIT 960 ou VersaTREK)[95]. Ces antibiogrammes sont majoritairement effectués à partir d'un premier isolat obtenu en milieu liquide. L'intérêt repose sur la diminution significative du délai de rendu du résultat de l'antibiogramme (10 jours en milieu liquide après une première culture, versus 3 à 4 semaines en milieu solide)[96].

Les antibiogrammes en milieu liquide automatisé sont très performants, des études montrent qu'ils peuvent être réalisés directement à partir d'échantillons avec examen direct positif permettant ainsi d'optimiser le délai de rendu de résultat. Toutefois la détermination de la sensibilité au pyrazinamide, est rendue difficile par la nécessité d'un pH acide et d'un inoculum élevé, entraînant souvent une détection d'une fausse résistance à cet antibiotique[97], [98].

La détermination de la sensibilité aux antituberculeux majeurs peut également être réalisée selon la technique d'observation microscopique de la sensibilité au traitement (MODS) qui repose sur l'observation microscopique quotidienne de BAAR dans des cultures issues d'expectorations en présence ou non d'antituberculeux. Cette technique peu coûteuse est surtout utilisée dans les pays en voie de développement où elle permet de détecter rapidement la présence de souche résistantes avec une sensibilité et une spécificité respectives de 100 et 94% [99].

Bien qu'il n'existe pas de standardisation, la sensibilité des antituberculeux de 2e ligne peut également être testée en milieu liquide (Bactec MGIT 960) pour ce qui est de l'amikacine, la capréomycine, l'éthionamide, la kanamycine, l'ofloxacine, la moxifloxacine, le linézolide, l'acide para-amino salicylique et la rifabutine ou à l'aide de microplaque Sensititre MYCOTB (Trek Diagnostics), qu'on peut observer sur la figure 37, comprenant 8 antibiotiques de 2e intention en plus des antituberculeux majeurs disposés dans des puits avec différentes concentrations : l'ofloxacine (OFL), la moxifloxacine (MXF), la rifampicine (RIF), l'amikacine (AMI), La streptomycine (STR), la rifabutine (RFB), l'acide para-amino salicylique (PAS), éthionamide (ETH), cycloserine (CYC), isoniazide (INH), la kanamycine (KAN) et l'éthambutol (EMB) (Figure 53)[100], [101].



Figure 53 : Microplaque Sensititre™ MYCOTB AST et technique d'utilisation[102]

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

Figure 54 : Schéma d'une microplaque Sensititre™ MYCOTB montrant les antibiotiques utilisés et leurs concentrations en µg/ml[102]

5. Tests génotypiques :

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) fait référence aux technologies de séquençage à haut débit utilisées pour déterminer la séquence nucléotidique d'un génome entier (WGS) ou d'une partie d'un génome (NGS ciblé) dans un seul volume de réaction biochimique. Le NGS est réalisée par des méthodes de séquençage qui sont capables de séquencer simultanément plusieurs fragments d'ADN en parallèle et qui sont ensuite reconstitués par assemblage de novo et alignés sur un génome de référence connu à l'aide d'outils bio-informatiques. Le NGS surmonte de nombreuses difficultés notables associées aux tests phénotypiques conventionnels ainsi que les limites d'autres tests moléculaires moins complets[103].

Le NGS est actuellement la seule approche capable d'interroger des centaines de cibles pangénomiques en parallèle et de tester simultanément la résistance à plusieurs médicaments antituberculeux de première et deuxième intention. En conséquence, il peut détecter des mutations rares qui sont généralement manquées par des analyses moléculaires rapides. Le séquençage permet également l'identification des espèces, le génotypage et la détection des populations mixtes et de l'hétérorésistance dans un échantillon [104].

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

Le WGS a un avantage par rapport au NGS ciblé car il peut fournir des informations sur l'ensemble du génome. Ceci est utile pour identifier les chaînes de transmission, les groupes de maladies et les épidémies, ainsi que pour identifier de nouveaux mécanismes de résistance pour les médicaments existants et nouveaux.

Le WGS ne peut actuellement être effectué de manière fiable et avec un bon rapport coût-efficacité qu'avec des souches bactériennes parce qu'il nécessite de grandes quantités d'ADN de bonne qualité, en revanche le NGS ciblé peut être appliqué directement sur des échantillons d'expectoration conservés[105].

Le NGS nécessite actuellement une infrastructure de laboratoire avancée et une expertise moléculaire très approfondi ce qui représente un défi d'intégration programmatique dans les flux de travail de laboratoire existants en raison des coûts perçus et des obstacles techniques[106].

V. Traitement :

1. Principe et but :

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

Le premier consiste à réduire rapidement la population de bactéries répliquées afin de résoudre les symptômes, prévenir la mort et prévenir la transmission de l'infection. Le deuxième vise à éliminer les sous-populations de bactéries persistantes qui pourraient causer une rechute après avoir arrêté le traitement et ainsi obtenir une guérison durable. Le troisième concerne la limitation de l'apparition des résistances aux médicaments pendant la thérapie. L'utilisation simultanée d'antibiotiques multiples ou « thérapie combinée » est nécessaire pour atteindre tous ces objectifs[107].

2. Moyens thérapeutiques :

Les médicaments antituberculeux sont regroupés en cinq groupes en fonction de l'efficacité, de la puissance, de l'expérience d'utilisation et de la classe des médicaments (tableau XXI)[108], [109]. Les médicaments du groupe 1 « première ligne » sont ceux recommandés pour le traitement de la tuberculose susceptible d'être sensible. Les médicaments « de deuxième ligne » (groupes 2, 3, 4) sont généralement réservés à la tuberculose résistante. Les médicaments de troisième intention (Groupe 5) ont une efficacité non encore prouvée dans le traitement de la tuberculose, bien que pour certains médicaments du groupe 5, cela reflète davantage une lacune dans notre connaissance que les insuffisances des médicaments eux-mêmes[108], [110].

Tableau XXI : Classification des antituberculeux[109]

Groupe 1	Antituberculeux oraux de première intention	Rifampicine(RIF) Isoniazide(INH) Pyrazinamide(PZA) Ethambutol(EMB)
Groupe 2	Antituberculeux injectables	Kanamycine(KAN), Amikacine(AMI), Capréomycine(CM)
Groupe 3	Fluoroquinolones	Ofloxacin (OFL), Lévoﬂoxacin (LFX), Moxiﬂoxacin (MFX).
Groupe 4	Antituberculeux oraux bactériostatiques de deuxième ligne	Éthionamide (ETH), Prothionamide (PTO), Cyclosérine (CYC), Térizidone (TRD), Acide Para aminosalicylique (PAS).
Groupe 5	Antituberculeux dont l'efficacité et la sécurité dans le traitement de la tuberculose résistante n'est pas prouvée	Clofazimine (CFZ), Amoxicilline/Clavulanate (Amx/Clv), Clarithromycine (CLR), Linézolide (LZD), Thioacétazone (THZ), Imipénème/Cilastatine (Ipm/Cln), Isoniazide à forte dose.

2.1 Antibiotiques de première ligne :

Les antituberculeux de première intention utilisés dans le traitement de la tuberculose au Maroc sont : l'isoniazide (H), la rifampicine (R), la streptomycine (S) la pyrazinamide (Z) et l'éthambutol (E) et leur posologie est adaptée selon le poids[111]. Chacun de ces antibiotiques possède des propriétés antibactériennes propres à lui que ce soit au niveau des souches sensibles, du type d'action ou encore de la cible attaquée[109].

Ils existent sous formes combinées en proportion fixe: Isoniazide- Rifampicine (RH), Isoniazide-Rifampicine-Pyrazinamide (RHZ), et Isoniazide- Rifampicine- Pyrazinamide- Etambutol (RHZE). Ces présentations combinées permettront une simplification de l'administration du traitement[112]. (Tableau XXII et XXIII)

Tableau XXII : Posologie des formes combinées des antituberculeux de première ligne chez l'adulte[112]

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

Tableau XXIII : Spectre antibactérien des antituberculeux de première intention[109]

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

2.2 Antituberculeux du 2 eme intention :

Les médicaments de seconde intention sont moins actifs et généralement plus toxiques que les médicaments essentiels. Ils sont destinés au seul traitement des cas résistants[113]. Ils sont classés en six familles : les aminoglycosides, les peptides cycliques, les fluoroquinolones, les thioamides, la cyclosérine et l'acide para- aminosalicylique. Ces antibiotiques ciblent la synthèse des acides (désoxy)ribonucléiques, la synthèse protéique ou la production d'éléments de l'enveloppe essentiels à la survie du bacille tuberculeux.

La durée du traitement est allongée de 18 à 24 mois est ils ne doivent être administrés qu'avec une assistance médicale[114].

3. Indications :

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

3.1 Règles générales de la conduite du traitement : [111]

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

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

3.2 Tuberculose pharmaco-sensible :

Le traitement standardisé de la TB maladie, qu'elle soit pulmonaire ou extrapulmonaire, d'une durée de six mois à neuf mois, comporte deux phases. Pendant les deux premiers mois (phase initiale), le traitement repose sur une quadrithérapie associant INH, RIF, PZA, et EMB. Il s'en suit une bithérapie (phase de continuation) d'une durée de quatre à sept mois alliant RIF et INH [112], [115].

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

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

Chez les patients qui nécessitent un retraitement de la TB, il n'est plus recommandé d'utiliser le schéma thérapeutique empirique de catégorie II « 2S(RHZE)/1RHZE/5(RHE) » qui avait été remplacé par « 3RHZE/5(RHE) ». Un test de sensibilité aux antituberculeux doit être conduit avant le choix du schéma de traitement, et sur la base du profil retrouvé, un schéma thérapeutique standard de 1ère intention peut être répété, si aucune résistance n'a été documentée. En cas de rechute précoce survenant en moins de 2 ans, il faut prescrire le schéma « 2RHZE/7RH » [112]. (Tableau XXIV)

Tableau XXIV : Schémas thérapeutiques préconisés pour le traitement de la tuberculose au Maroc[112]

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

3.3 Tuberculose pharmaco-résistante :

La tuberculose est dite pharmaco-résistante lorsque la souche de M.tuberculosis responsable de la maladie est résistante à un ou plusieurs antituberculeux majeurs. L'impact de la pharmaco-résistance sur le traitement antituberculeux, varie selon le ou les médicaments auxquels la souche est résistante, et témoigne du rôle différent mais complémentaire de chaque agent dans le traitement. La prescription inadéquate d'antituberculeux, la non observance du traitement, et plus rarement, la malabsorption des antituberculeux ont augmenté la prévalence de la tuberculose pharmaco-résistante [116], [117].

On distingue plusieurs types de résistances selon les résultats des tests de sensibilités aux anti-bacillaires : [117], [118]

- La résistance primaire : Elle correspond à toute résistance enregistrée avant le début du premier traitement antituberculeux du patient ou moins d'un mois après le début du traitement.
- La résistance secondaire ou acquise : Elle correspond à une résistance apparue après le traitement mal conçu, mal surveillés ou mal suivis.
- Mono-résistance : résistance à un seul antituberculeux de première intention.
- Poly-résistance : résistance à plus d'un antituberculeux de première intention, en dehors de l'association rifampicine-isoniazide.
- Multi-résistance : résistance à au moins l'isoniazide et la rifampicine.
- Ultra-résistance ou résistance extensive : Une souche de Mycobactérie est dite

« Ultra-résistante » si elle présente à la fois une multi-résistance en plus d'une résistance au moins à une Fluoroquinolone et à un agent injectable de 2ème ligne : Kanamycine, Amikacine, Capréomycine.

En dépit de sa toxicité, c'est la durée du traitement, le plus souvent supérieure à six mois, qui est à l'origine de la mauvaise observance des patients. Ce phénomène est la principale cause derrière l'apparition de souches résistantes aux antibiotiques de première ligne nécessitant ainsi l'emploi de ceux de seconde ligne. Cependant, Les antibiotiques de seconde ligne sont moins efficaces et plus toxiques que ceux de première intention rendant ainsi le traitement bien plus compliqué qu'en présence d'une souche sensible[119]. Les lignes directrices de l'OMS sur les schémas thérapeutiques à adopter dépendent essentiellement du type de résistance retrouvée mais elle reste conditionnelle et de très faible certitude quant à l'estimation de l'effet[120].

3.4 Prévention :

➤ **La Vaccination :**

Le BCG est le seul vaccin vivant d'origine bactérien chez l'homme, résultant d'un atténuation de la virulence de *M.bovis* (Calmette et Guérin en 1921). Il est appliqué massivement depuis la fin de la seconde guerre mondiale et a montré une efficacité très variable d'une population à une autre. Il est injecté par voie strictement intradermique dans le bras gauche au-dessus de l'insertion distale du muscle deltoïde sur l'humérus, à la dose de 0.1 ml chez les enfants âgés de plus d'un an et à moitié dose (0.05 ml) chez les enfants âgés de moins d'une année. Le BCG stimule une réaction immunitaire à médiation cellulaire et humorale de l'organisme sans pour autant provoquer la maladie[121].

Le vaccin BCG confère une meilleure protection contre les formes graves de TB (milliaire, extrapulmonaire et méningée) que contre les formes pulmonaires. Il n'empêche pas la survenue d'une primo-infection tuberculeuse, et encore moins la réactivation d'une TB pulmonaire latente. Son effet sur la transmission du bacille tuberculeux est par conséquent limité[122].

Néanmoins, l'OMS maintient ses recommandations concernant la vaccination systématique des enfants dès la naissance dans les pays à forte prévalence de TB du fait de l'effet protecteur avéré du vaccin BCG contre la méningite tuberculeuse et la TB disséminée chez l'enfant[123].

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

3.5 Chimio prophylaxie :

Elle est prescrite pour prévenir une infection tuberculeuse ou pour prévenir sa progression vers une maladie tuberculeuse. Ce traitement préventif permet chez l'immunocompétent de réduire l'incidence de la tuberculose maladie de 50 à 65% et repose classiquement sur l'isoniazide (10 mg/kg par jour avant l'âge de deux ans et

5 mg/kg par jour au-delà, sans dépasser 300 mg/ jour), soit en monothérapie pendant neuf mois, soit en association avec la rifampicine (première option chez l'enfant), ce qui permet de diminuer la durée de traitement à trois mois et pourrait favoriser l'observance[124].

Les circonstances menant à proposer un traitement de l'infection tuberculeuse latente varient d'un pays à l'autre, notamment en fonction des données épidémiologiques, du niveau de développement du système de santé, et du taux de couverture de la vaccination par le BCG du pays considéré [125].

Généralement la chimio prophylaxie est indiquée chez les sujets qui vivent avec le VIH et les enfants âgés de moins de 5 ans qui sont des contacts personnes atteintes de tuberculose ce pendant une tuberculose active doit être exclue. Les patients atteints de maladies générales chroniques sous chimiothérapie ou immunosuppresseurs, ainsi que les patients mis sous anti TNF α (Maladie de Crohn) sont aussi concernés par cette chimiothérapie préventive[126].

VI. Discussion des résultats :

1. Données épidémiologiques:

1.1 Incidence:

Au Maroc, la tuberculose sévit sous forme endémique. Le nombre de cas de tuberculose enregistrés en 2021 est de 29.327 cas, toutes formes confondues, correspondant à une incidence notifiée de 80 cas pour 100.000 habitants[127].

La région souss-massa reste au-dessous l'incidence nationale avec 58 cas pour 100.000 habitants tandis que la région Tanger-Tétouan-Al Hoceima reste la plus touché avec 111 cas pour 100.000 habitants. et la région du Draa-Tafilalet la moins touchée avec une incidence notifiée de 27 cas par 100.000 habitants[128].(Tableau XXV)

Dans notre étude l'incidence notifiée enregistrée de la tuberculose, était de l'ordre de 44 reste ainsi au-dessous la moyenne nationale et les résultats régionaux.

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

Tableau XXV : Incidences régionales notifiées de la tuberculose au Maroc

Régions du Maroc	Incidence notifiée de la tuberculose en 2021 par 100.000 habitants
Tanger-Tétouan-Al Hoceima	111
Rabat-Salé-Kenitra	106
Grand Casablanca-Settat	98
Eddakhla-Oued Eddahab	86
Fès-Meknès	81
Guelmim-Oued Noun	80
Souss-Massa	58
Laayoun-Sakia El Hamra	57
Oriental	52
Béni Mellal-Khenifra	51
Marrakech-Safi	50
Draa-Tafilalet	27

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

Cette tendance baissière a été poursuivie après 2015, l'incidence estimée par l'OMS et la mortalité ont baissés respectivement de 34% et 51% entre 1990 et 2019. (Figure 55)

Cela a été possible grâce aux performances du Programme National de Lutte Antituberculeuse (PNLAT), notamment : le taux de détection de TB est passé de 75% à 88%, ce qui a permis de traiter et guérir plus de 700.000 patients, le taux de succès thérapeutique quant à lui, a été maintenu à plus de 86% depuis 1995 (89% en 2019) et le taux d'interruption du traitement et de perdus de vue a été abaissé de 10% à 7,4%[128].

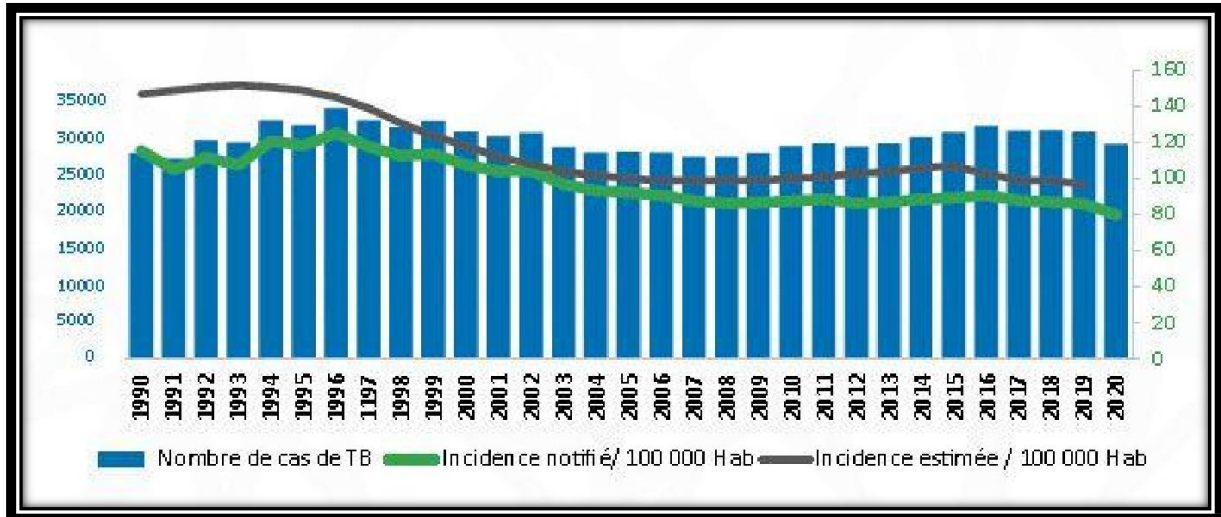


Figure 55 : Evolution des cas et de l'incidence de la tuberculose au Maroc entre 1990 et 2020[128]

Au niveau mondial, l'OMS estime que le nombre des nouveaux cas de tuberculose toute forme est de 10,6 millions en 2021, définissant une incidence moyenne de 134 nouveaux cas pour 100 000 habitants [129].

Le rapport annuel montre que les pays en développement sont les plus touchés (95% des cas) et en particulier la Région de l'Asie du Sud-Est (45% des nouveaux cas) et l'Afrique (23% des nouveaux cas) [129].

L'incidence de la tuberculose varie entre 140 à 400 cas pour 100 000 habitants dans la majorité des pays de ces régions, et plus de 500 cas pour 100 000 dans la République centrafricaine, Gabon, Lesotho, philippines et l'Afrique du sud [129]. (Tableau XXVI) (Figure 56)

Tableau XXVI : Incidence de la tuberculose dans certains pays d'Afrique, d'Asie et l'Europe[130],

[131]

	Incidence pour 100 000 Habitants
Philippines	615
Lesotho	614
République centrafricaine	540
Afrique du sud	514
Gabon	514
Mongolie	428
R.D.C	320
Indonésie	312
Cote d'ivoire	137
Russie	71
France	8
Allemagne	6
Danemark	4
Notre série	44

L'incidence moyenne de la tuberculose dans les pays de la région européenne de l'OMS était de 25 cas par 100.000 habitants en 2021, les pays de l'Europe de l'Ouest étant les moins touchés avec une incidence notifiée ne dépassant pas 10 cas par 100.000 habitants comme c'est le cas pour le Royaume-Uni, l'Allemagne et la France[132].

Les incidences notifiées les plus hautes ont été enregistrées surtout dans les pays de l'Europe de l'Est, avec 85 cas pour 100.000 habitants notifiés dans la République du Moldavie, 71 cas pour 100.000 habitants pour la Fédération de Russie, 73 cas par 100.000 habitants pour l'Ukraine et 60 cas par 100.000 habitants notifiés en Roumanie[131].(Figure 57)

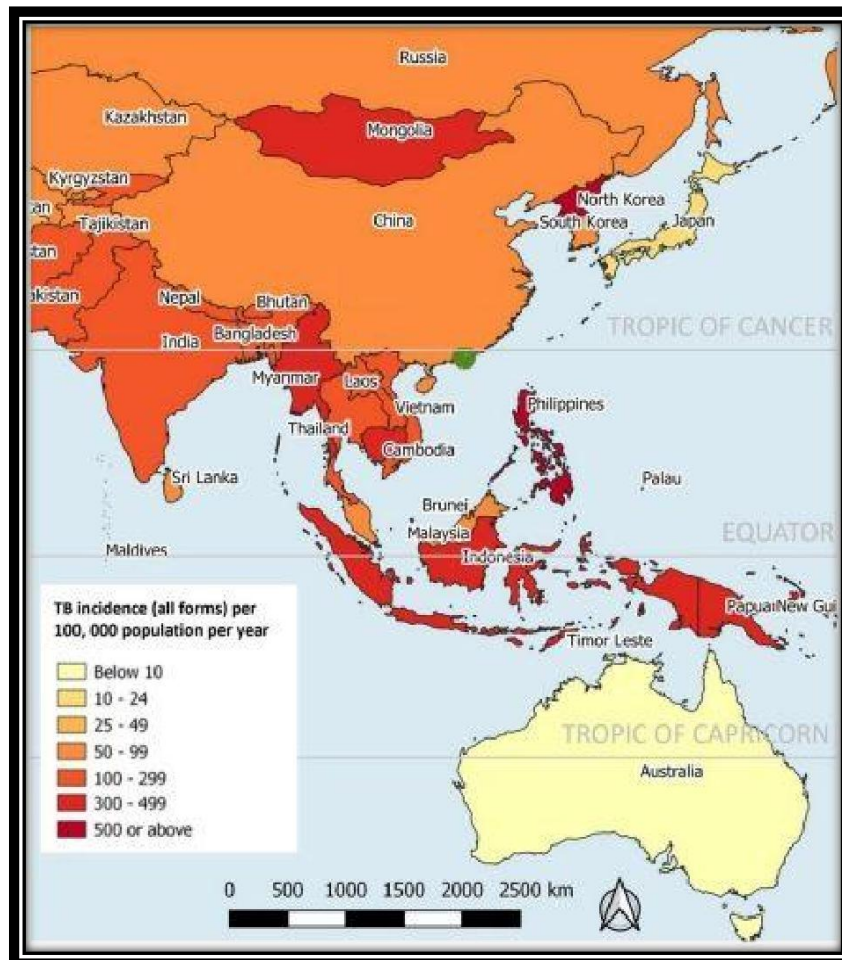


Figure 56 : Répartition de l'incidence de la tuberculose dans les pays d'Asie[130]

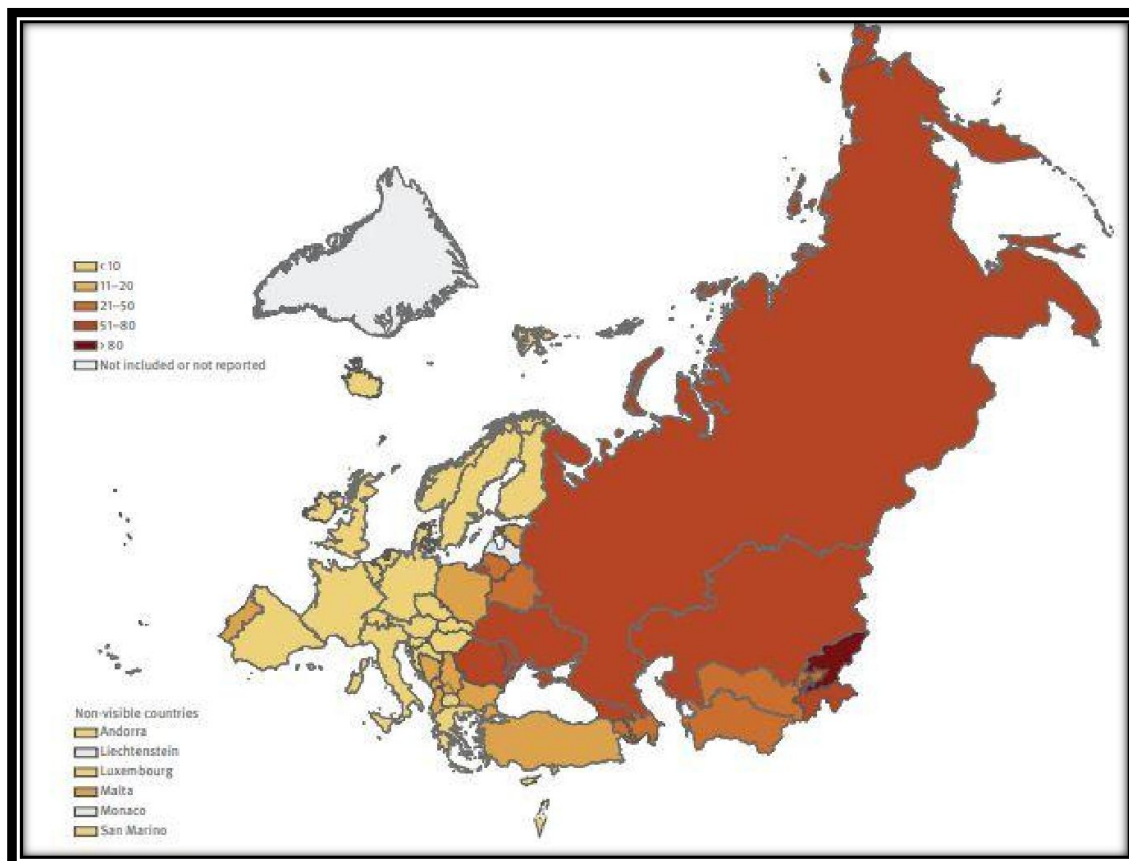


Figure 57 : Répartition de l'incidence de la tuberculose en Europe[131]

1.2 L'âge :

Dans notre étude toutes les tranches d'âges étaient concernées ce qui renseigne sur le caractère contagieux de cette maladie, et plus particulièrement celle des adultes jeunes entre 15 et 44 ans avec 60,9% des cas, ce qui montre que la tuberculose atteint surtout la tranche de l'adulte jeune.

En 2021 la répartition selon l'âge au Maroc a montré que la tuberculose prédomine chez les personnes entre 15 ans et 44 ans, avec un pourcentage de 61%[127].

A l'échelle nationale, une étude, qui a été faite au centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires de Settat, a montré que la tranche d'âge comprise entre 15 et 44 ans était la plus touchée soit 70% des cas[133].

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

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

Série	Age Moyen	Tranche d'âge la plus touchée
Ning T.(Chine)[134]	47,6	18-60(67%)
Amadou M. (Niger)[135]	42,3	15-44 (60%)
Saidani A. (Tunisie)[136]	41,8	15-44 (70%)
Ferraz F. (Brésil)[137]	40,2	15-60 (77%)
Bentajer F. (Kala Sraghna)[138]	39	11-44 (66%)
Jebrari M. (Tanger)[139]	38,7	15-44 (68%)
Aloumba G. A. et al (Congo Brazzaville)[140]	37	30-49 (58%)
Niang S. (Sénégal)[141]	36,5	14-45(75%)
Notre série	38	15-44(60,9%)

1.3 Sexe :

a. Répartition de la tuberculose toute forme selon le sexe :

Au cours de la période d'étude, la répartition globale des cas de tuberculose en fonction du sexe montre une nette prédominance masculine (73,9%), Le sex-ratio H/F étant de 2,83.

De même au niveau national, le sexe masculin est prédominant avec un sexe ratio de 1,5[128].

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

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

Tableau XXVIII : Comparaison du sex-ratio selon la littérature

Série	Hommes	Femmes	Sexe ratio
Bentajer F (Kala Sraghna)[138]	78%	22%	3,5
Chahboune M. (Settat, Maroc)[133]	60%	40%	1,5
Nacer L (Algérie)[142]	64%	36%	2,3
Niang S. (Sénégal)[141]	69%	31%	2,2
Saidani A. (Tunisie)[136]	93%	7%	7
Coulibaly M. (Mali)[143]	79%	21%	3,5
Mistry S. (Inde)[144]	53%	48%	1,1
Qing Z. (Chine)[145]	72%	23%	2,61
Ferraz F. (Brésil)[137]	62%	31%	2,2
Notre série	73,9%	26,1%	2,83

b. Répartition de la TP et TEP selon le sexe :

Dans notre série, nous avons noté une nette prédominance masculine dans les cas atteints de la TP soit 73% des cas. Alors que dans les cas de TEP, la prédominance était féminine soit 54%. Nos résultats concordent avec ceux d'autres études, notamment celle de Chahboune[133], montrant que le sexe masculin était le plus touché par la TP (71,7%) alors que la TEP touche plus les femmes (54,7%).

1.4 Origine géographique :

Les résultats de notre étude montrent que la majorité des patients étaient issus du milieu urbain avec (86,74%) contre (13,25%) pour le milieu rural.

Ces résultats rejoignent ceux de la littérature notamment celle de Niang[141], Chahboune[133], Amadou[135] et Khazaei[146], alors que dans les séries de Ning [134] et Bentajer [138] on retrouve que les patients issus du milieu rural représente la majorité avec respectivement 93% et 59%.(Tableau XXIX)

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

Série	Milieu urbain	Milieu rural
BentajerF.(Kalaa Sraghna)[138]	41%	59%
Sobh M. (Égypte)[147]	47%	53%
Amadou M. (Niger)[135]	70%	30%
Niang S. (Sénégal)[141]	74%	26%
Ning T (Chine)[134]	7%	93%
Khazaei S. (Iran)[146]	61%	39%
Notre série	86,74%	13,25%

L'augmentation des cas de tuberculose dans les zones urbaines pourrait s'expliquer par la vie en promiscuité, la précarité socio-économique, qui sévit surtout au niveau des quartiers où la densité de la population est très élevée, des zones périurbaines et des grandes agglomérations.

2. Données cliniques :

2.1. Antécédents :

Il faut chercher systématiquement la présence d'un terrain prédisposant à la TB : contagé tuberculeux récent, pathologies ou médicaments qui dépriment l'immunité

a. Contagé Tuberculeux :

Dans notre série, la notion de contagé tuberculeux a été retrouvée dans 12,67% des cas. Dans la série d'ALOUMBA G. A. et al[140], elle a été retrouvée dans 9% des cas.

b. Comorbidités associées :

- **Infection par le virus de l'immunodéficience humaine :**

La co-infection tuberculose et VIH est une association morbide. Le déficit immunitaire augmente aussi bien le risque de développement d'une infection tuberculeuse récente que celui de la réactivation d'une infection quiescente. Ainsi, il est recommandé de procéder au dépistage systématique de l'infection à VIH chez les tuberculeux et de rechercher la tuberculose chez les patients infectés par le VIH[148].

Dans notre série la co-infection tuberculose-VIH a été retrouvée dans 3,39% des cas. Alors que dans les séries des pays de l'Afrique centrale le taux est beaucoup plus élevé, notamment dans celles d'ALOUMBA G. A. et al[140] et Téka G. et al [149], la co-infection tuberculose-VIH a été retrouvée respectivement dans 90% et 86,15% des cas. (Tableau XXX)

Tableau XXX : Comparaison de la co-infection tuberculose-VIH selon la littérature

Série	Taux de TB/VIH+
ALOUMBA G. A. et al (CongoBrazzaville) [140]	90%
Tékpa G. et al (République centrafricaine)[149]	86,15%
Amadou M. (Niger)[135]	13,61%
Balkissou A. et al (Cameroun)[150]	13,1%
Khazaei et al (Iran)[146]	2%
Chahboune M. (Settat, Maroc)[133]	0,55%
Notre série	3,39%

2.2. Formes cliniques de la tuberculose:

Dans notre étude, on constate que la répartition de la tuberculose selon la localisation a montré que la forme pulmonaire est la plus dominante 98,8%.

Ces résultats concordent avec ceux des séries de Coulibaly[143] et celle de Khazaei et al[146] avec respectivement 89,6% et 79,7% de cas de tuberculose pulmonaire. Nos résultats rejoignent également ceux des séries de Balkissou et al[150], Amadou[135] (Tableau XXXI)

Tableau XXXI : Comparaison de la localisation de la tuberculose selon la littérature.

Série	Tuberculose pulmonaire TBP	Tuberculose extrapulmonaire TBP
Sobh M. (Égypte)[147]	62,7%	23,8%
Chahboune M. (Settat, Maroc)[133]	56,22%	43,78%
Balkissou A. et al (Cameroun)[150]	76,2%	23,8%
Amadou M. (Niger)[135]	78,7%	21,3%
Coulibaly M. (Mali)[143]	89,6%	10,4%
Khazaei et al (Iran)[146]	79,7%	20,3%
Notre série	98,8%	1,2%

3. Données microbiologiques :

3.1. Examen microscopique direct :

Dans notre étude, la tuberculose a été confirmée par examen direct (Recherche BAAR) dans 71,13% des cas. Ces résultats concordent avec ceux de la série Amadou M. (Niger)[135], Sobh M. (Égypte)[147] avec respectivement 64,7% et 82,5% des cas. Et proche de ceux de Khazaei et al (Iran)[146], Chahboune M. (Settat, Maroc)[133] avec respectivement 60,8% et 84,09% des cas, contre ceux des séries de Tékpa G. et al (République centrafricaine)[149] et de ALOUMBA G. A. et al (Congo Brazzaville)[140] avec des taux respectifs de 26,36% et de 31% (Tableau XXXII).

Tableau XXXII : : Comparaison de la positivité de la recherche de BK par l'examen direct selon la littérature.

Série	Recherche de BK + (%)
Amadou M. (Niger)[135]	64,7%
Tékpa G. et al (République centrafricaine)[149]	26,36%
Ning T. (Chine)[141]	52%
ALOUMBA G. A. et al (Congo Brazzaville)[140]	31%
Ngama C.(DR Congo)[151]	31,9%
Balkissou A. et al (Cameroun)[150]	58,7%
Khazaei et al (Iran)[146]	60.8%
Sobh M. (Égypte)[147]	82,5%
Chahboune M. (Settat, Maroc)[133]	84,09%
Notre série	71,13%

3.2. Test Xpert MTB/RIF (GeneXpert):

a. Diagnostic positif :

En 2021, l'OMS a mis à jour ses lignes directrices et a recommandé d'utiliser le test Xpert MTB/RIF comme tests de diagnostic initial plutôt que la microscopie et/ou la culture pour les échantillons pulmonaires et extrapulmonaire. Dans notre étude, le test GeneXpert était la méthode de diagnostic microbiologique la plus utilisée à partir de la fin de l'année 2019. La tuberculose a été confirmée par ce test dans 62,66% des cas. Ces résultats sont comparables avec ceux de la littérature, notamment ceux des séries de Diop SA et al[152], d'ALOUMBA G. A. et al[140] et de Niang S.[153] avec respectivement 61,7%, 54,5%, 54,4% des cas (Tableau XXXIII).

Tableau XXXIII : Comparaison de la positivité de la recherche de BK par technique de biologie moléculaire (GeneXpert) selon la littérature.

Série	Recherche de BK + (%)
Diop SA. (Sénégal)[152]	61,7%
ALOUMBA G. A. et al (Congo Brazzaville)[140]	54,5%
Niang S. (Sénégal)[153]	54,4%
Hassan HE (Marrakech, Maroc)[154]	56,8%
Moustarhfir El idrissi A. (Casa, Maroc)[155]	47,7%
Notre série	62,66%

b. La résistance à la Rifampicine :

Dans notre étude, 6 patients avaient présenté une résistance à la rifampicine soit 0,79% des cas. Ce résultat est presque comparable à ceux rapportés dans la littérature notamment ceux de Niang S.[153] et Diop SA.[152], avec des taux respectifs de 1,7% et 2,1%. Des taux, légèrement plus élevés, rapportés par Moustarhfir[155], ALOUMBA G. A. et al[140] et Hassan HE[154] avec respectivement 9,5%, 5,5% et 5,3% (Tableau XXXIV).

Tableau XXXIV: Comparaison des taux de résistance à la Rifampicine par GeneXpert selon la littérature.

Série	Résistance à la Rifampicine (%)
Diop SA. (Sénégal)[152]	2,1%
ALOUMBA G. A. et al (Congo Brazzaville)[140]	5,5%
Niang S. (Sénégal)[153]	1,7%
Hassan HE (Marrakech, Maroc)[154]	5,3%
Moustarhfir Elidrissi A. (Casa, Maroc)[155]	9,5%
Notre série	0,79%

4. Bacilloscopie comparée au GeneXpert :

Sur les 90 patients ayant eu une bacilloscopie, 10 étaient à frottis positif (11,11%) contre 80 à frottis négatif (88,88%).

Le GeneXpert a été positif chez 80% des patients à frottis positif et il a été négatif chez 20% des patients.

Sur les 80 patients à frottis négatif, nous avons observé un résultat positif chez 11 patients, soit 13,75% de positivité.

Cependant, la culture n'avait pas été faite sur les échantillons à frottis négatif et GeneXpert négatif, afin de déterminer d'éventuels faux négatifs ou des mycobactéries non tuberculeuses.

La plupart des études sur le GeneXpert confirme la performance du GeneXpert par rapport à la bacilloscopie. En Tanzanie, Rachow et al[156] avait eu 11 cas de GeneXpert positif sur 18 frottis.

Zeka et al[157], en Turquie, dans leur cohorte de 429 patients, avaient une positivité de 68,9% (24 / 35) sur les échantillons pulmonaires à frottis négatif.

D'autres études ont retrouvé une sensibilité du GeneXpert plus élevée dans les échantillons à frottis négatif[158], [159], [160].

Nos résultats confirment pour les patients qui en ont bénéficié, la haute sensibilité du GeneXpert par rapport à la bacilloscopie, comme démontré dans la plupart des études de validation du GeneXpert, Boehm et al[160], Tortioli et al[159].

5. Evolution sous traitement:

Plusieurs objectifs ont été fixés dans le programme national de lutte antituberculeuse, couvrant la période 2018–2021 étendu récemment à 2023, dont principalement une diminution du nombre de décès liés à la tuberculose à moins de 60% à l'horizon 2023 par rapport à 2015 et une augmentation du taux de détection et de succès thérapeutique, ce dernier est maintenu à plus de 85% depuis 1995.[127].

En 2021, le taux de succès thérapeutique national était de l'ordre de 88%, avec un taux de patients perdus vus qui a baissé de 11% à 7,5%[128].

Durant la période de notre étude, le taux de guérison dans la région d'Agadir était de l'ordre de 91,73% avec un taux de perdus de vue atteignant les 7,03% et un taux d'échec thérapeutique de 1,22%.

Nos résultats rejoignent le résultat national et les résultats de certaines études comme celle de Mamadou et al[161] avec un taux de succès thérapeutique de 90,5%, celle de Coulibaly M.[143] avec 87,5%, celle de Ngama C.[151] avec 87,7% et celle d'Amadou M.[135] avec 81,28%. Alors qu'ils restent supérieurs à ceux retrouvés dans l'étude d'Atif M. et al[162], de Bemba et al[163] et de Chahboune M.[133] avec des taux respectifs de 67,8%, 72% et 72,6% (Tableau 33). Concernant le taux d'échec thérapeutique, notre résultat est comparable avec celui des séries de Ngama C.[151], d'Amadou M.[135] et Chahboune M.[133] avec des taux respectifs de 0,99%, 0,9%, 0,63% (Tableau XXXV).

Tableau XXXV : L'évolution sous traitement selon la littérature.

Série	Taux de succès thérapeutique	Taux des perdus de vue	Taux d'échec thérapeutique
Mamadou et al (Tahoua, Niger)[161]	90,5%	1,9%	1,7%
Coulibaly M. (Mali)[143]	87,5%	2,1%	2,1%
Ngama C. (DR Congo)[151]	87,7%	1,69%	0,99%
Amadou M. (Maradi, Niger)[135]	81,28%	7,4%	0,9%
Atif M.et al (Pakistan)[162]	67,8%	15,7%	4,1%
Bemba et al (Congo Brazzaville)[163]	72%	11.54%	6.15%
Chahboune M.(Settat, Maroc)[133]	72,6%	15,59%	0,63%
Notre série	91,73%	7,03%	1,22%

6. Limites de l'étude :

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

- La profession exercée.
- Le niveau socio-économique.
- Les antécédents (Tabagisme, diabète, Maladie auto-immune...).
- Le statut vaccinal.
- Les données de l'examen clinique.
- Le bilan biologique
- Les clichés radiologiques

Cela étant essentiellement dû au fait que l'admission et le suivi des patients est assuré par les centres de santé référents. Par les médecins traitants en secteur privé ou au niveau de l'hôpital régional d'Agadir.

En ce qui concerne les investigations microbiologiques portant sur les cas de retraitement, le CDTMR de la ville d'Agadir n'a été doté du dispositif GenXpert MTB/RIF qu'en fin 2019.

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

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



RECOMMANDATIONS



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

- Faciliter l'accès aux soins, notamment pour la population issue du milieu rural.
- Doter les structures de soins avec des moyens techniques et logistiques qui permettront une meilleure prise en charge et suivi thérapeutique des patients.
- L'intérêt du GeneXpert dans le dépistage précoce de la tuberculose maladie.
- Le développement de l'éducation sanitaire dont le but est d'informer et de sensibiliser les gens aux problèmes inhérents à cette maladie et de leur apprendre les moyens pour mieux la combattre.
- Organiser des campagnes de dépistage contre la maladie tuberculeuse, spécialement chez les jeunes et la population issue du milieu rurale.
- Lutter contre le M.bovis, par la sensibilisation à propos du risque de contamination à partir du bétail et des produits laitiers non pasteurisés.
- L'amélioration des conditions socio- économiques des couches défavorisées qui sont les plus exposées à la tuberculose.
- Supervision correcte du traitement et notification des adresses des malades, d'un de leurs proches ou leur lieu de travail qui doit être vérifié ; ce qui permettra de retrouver facilement les perdus de vue, vu qu'ils représentent l'un des principaux problèmes entravant la réussite du programme national de lutte antituberculeuse.
- Le renforcement des moyens de prévention, par l'isolement des patients contagieux et la vaccination B.C.G à la naissance pour réduire les formes graves de la tuberculose.



CONCLUSION



La tuberculose fait partie des pathologies infectieuses les plus répandues et les plus meurtrières au monde, surtout dans les pays en voie de développement, qui sévit à l'état endémique.

Au Maroc, elle demeure un problème majeur de santé publique malgré les moyens mis en œuvre pour son éradication dont la vaccination antituberculeuse et le traitement anti-tuberculeux bien codifié.

Maladie de la pauvreté et des mauvaises conditions d'hygiène, la tuberculose peut être en partie éradiquée grâce à l'amélioration des conditions de vie, des conditions économiques, de l'habitat et par l'éducation sanitaire de la population. La complexité des déterminants sociaux de la maladie, qui se rapportant essentiellement aux conditions socio-économiques, constitue un défi dans la lutte antituberculeuse au Maroc.

Notre étude donne un aperçu sur l'état des lieux, l'évolution et les résultats concernant la lutte contre la tuberculose dans la région d'Agadir sur une période de 6 ans (2016 et 2021). Nos résultats ont montré que les objectifs du PNLAT relatifs à l'incidence, et au taux de succès thérapeutique, ont été atteints. D'une autre part, en termes de déterminants démographiques, notre étude rejoint le profil dressé au niveau national. Afin d'améliorer la prise en charge de cette pathologie dans la région d'Agadir, la mise en place d'un laboratoire bien équipé devient une nécessité. Ce laboratoire doit permettre de réaliser en plus de l'examen direct et le GeneXpert ; la culture, le Quantiféron et l'antibiogramme pour augmenter le taux de confirmation de la tuberculose maladie, permettant ainsi de limiter l'incidence et l'évolution défavorable.



RESUMES



Résumé

La tuberculose demeure un problème majeur de santé publique, particulièrement préoccupant dans les pays en développement tel que le Maroc. Le but de cette étude est de décrire l'aspect épidémiologique et les méthodes de diagnostic microbiologique de la tuberculose dans la région d'Agadir.

Notre travail a porté sur un total de 2445 échantillons de nature différente (Expectorations, tubage gastrique, liquide pleurale et liquide articulaire, urine, LCR, pus) au sein du CDTMR d'Agadir, sur une période de 6 ans allant du 01 Janvier 2016 au 31 Décembre 2021. L'identification du germe a été mise en évidence par 2 examens biologiques (Examen direct et GèneXpert).

La tuberculose touche toutes les tranches d'âge surtout les sujets jeunes entre 15 ans et 44 ans avec un pourcentage de 60,9%, le sexe masculin était le plus dominant avec un pourcentage de 73,9% avec un sexe ratio de 2,83 et 86,74% de nos patients était d'origine Urbaine. Pour les antécédents, un terrain d'immunodépression par la co-infection TB/VIH a été présent dans 3,39% des cas, la notion d'antécédent de tuberculose a été retrouvé dans 12,67% des cas.

La tuberculose a été confirmée par l'examen direct chez 799 patients avec un taux de positivité de 7,87% et 648 patients ont bénéficié du gèneXpert avec un taux de positivité de 19,92%, Le GèneXpert MTB/RIF a permis de poser le diagnostic chez 11 patients dont l'examen direct était négatif soit une positivité de 13,75%. La résistance à la rifampicine a été retrouvée dans 6 cas avec un taux de 0,79%. Le taux de succès thérapeutique était de 91,73% tandis que celui de l'échec était de 1,22% alors que 7,03% des cas ont été perdus de vue.

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

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

Abstract

Tuberculosis remains a major public health issue, particularly concerning in developing countries like Morocco. This study aims to describe the epidemiological aspects and microbiological diagnostic methods of tuberculosis in the Agadir region.

Our work focused on a total of 2445 samples of different types (sputum, gastric tubing, pleural fluid, joint fluid, urine, CSF, pus) at CDTMR Agadir over a period of 6 years from January 1, 2016, to December 31, 2021. The identification of the germ was demonstrated by two biological tests (direct examination and GeneXpert).

Tuberculosis affects all age groups, especially young people between 15 and 44 years old, with a percentage of 60.9%. Males were the most affected with a percentage of 73.9% and a sex ratio of 2.83. Additionally, 86.74% of our patients were of urban origin. Regarding medical history, immunosuppression due to TB/HIV co-infection was present in 3.39% of cases, and a history of tuberculosis was found in 12.67% of cases.

Tuberculosis was confirmed by direct examination in 799 patients with a positivity rate of 7.87%, and 648 patients benefited from GeneXpert with a positivity rate of 19.92%. The GeneXpert MTB/RIF allowed the diagnosis in 11 patients whose direct examination was negative, with a positivity rate of 13.75%. Rifampicin resistance was found in 6 cases with a rate of 0.79%. The therapeutic success rate was 91.73%, while the failure rate was 1.22%, and 7.03% of cases were lost to follow-up.

The results of our study are consistent with those found at the regional and national levels. The stabilization of the incidence curve of this disease and the improvement in diagnostic coverage and therapeutic success rates constitute exceptional advances.

Despite these remarkable results, progress in the fight against tuberculosis in Morocco remains largely influenced by several socio-economic and environmental determinants. A conjunction of efforts within a multisectoral framework, in alignment with the national strategy aimed at eradicating this scourge by 2030, remains indispensable.

ملخص

لا يزال مرض السل يمثل مشكلة صحية عامة رئيسية، مما يثير القلق بشكل خاص في البلدان النامية مثل المغرب. الهدف من هذه الدراسة هو وصف الوضعية الوبائية وطرق التشخيص الميكروبيولوجي لمرض السل في منطقة أكادير.

ركز عملنا على ما مجموعه 2445 عينة من طبيعة مختلفة (البلغم، أنابيب المعدة، السائل الجنبى وسائل المفاصل، البول، السائل الدماغي الشوكي، القيح) بمركز تشخيص السل والأمراض التنفسية بأكادير، على مدى 6 سنوات من 01 يناير 2016 إلى 31 ديسمبر 2021. تم إثبات تحديد الجرثومة من خلال اثنان من الفحوصات المخبرية (الفحص المباشر و الاختبار الجيني).

يؤثر السل على جميع الفئات العمرية، وخاصة الشباب الذين تتراوح أعمارهم بين 15 و 44 عاما بنسبة 60.9%، وكان جنس الذكور هو الأكثر عرضة للإصابة بهذا المرض بنسبة 73.9% مع نسبة بين الجنسين قدرت بـ 2.83 و 86.74% من مرضانا من المجال الحضري. بالنسبة للسوابق، كانت خلفية الضعف المناعة عن طريق العدوى المشتركة بالسل / فيروس نقص المناعي البشري موجودة في 3.39% من الحالات، وتم العثور على فكرة وجود تاريخ من مرض السل في 12.67% من الحالات.

تم تأكيد مرض السل عن طريق الفحص المباشر في 799 مريضا بمعدل إيجابي 7.87% واستفاد 648 مريضا من الاختبار الجيني بمعدل إيجابي يبلغ 19.92%. وبفضل التحليل الجيني تم تشخيص السل عند 11 مريضا كان فحصهم المباشر سلبيا، أي إيجابية بنسبة 13.75%. تم العثور على مقاومة ريفامبيسين في 6 حالات بمعدل 0.79%. بلغت نسبة نجاح العلاج 91.73% بينما كانت نسبة الفشل 1.22% بينما فقدت 7.03% من الحالات للمتابعة.

تتماشى نتائج دراستنا مع تلك الموجودة على المستويين الإقليمي والوطني. إن استقرار منحنى تطور حدوث هذا المرض ، وتحسين معدل التغطية التشخيصية ومعدل نجاح العلاج ، هي تطورات استثنائية معترف بها في جميع أنحاء العالم.

وعلى الرغم من هذه النتائج الملحوظة، لا يزال التقدم المحرز في مكافحة السل في المغرب متأثراً إلى حد كبير بالعديد من المحددات الاجتماعية والاقتصادية والبيئية. ولا يزال من الضروري تضافر الجهود في إطار متعدد القطاعات، بما يتماشى مع الاستراتيجية الوطنية الرامية إلى القضاء على هذه الآفة بحلول عام 2030.



ANNEXES



Fiche d'exploitation

I. Identite :

- 1) nom :
- 2) Sexe : féminin masculin
- 3) Age :
- 4) Lieu de résidence : Rural Urbain

II. Donnees clinique et paracliniques :

1) Statut de la maladie :

- (a) Nouveau cas :
- (b) Rechute :
- (c) Cas de pharmacorésistance

2) Antécédents :

- (a) Atcds personnels de tuberculose
- (b) Terrain d'immunodépression
- (c) Notion de contagé tuberculeux

3) Formes cliniques : TP TEP

4) Données microbiologiques :

- (a) Type de prélèvement
- (b) Examen direct après coloration au ziehl neelson :
- (c) Positif/négatif
- (d) Genexpert MTB RIF :
- (e) Positif
- (f) négatif

5) Résistance à la rifampicine :

- (a) non détectée
- (b) détectée
- (c) indéterminée

III. Données évolutives :

- 1) Traitement achevé :
- 2) Guérison :
- 3) Echec :
- 4) Perdus de vue :



BIBLIOGRAPHIE



1. **Spilf, Cmit, Sfmtsi, Smv.**
Epile trop 2022 Maladies infectieuses tropicales.
Alinéa Plus. France, 2022.
2. **World Health Organization.**
Global tuberculosis report 2023.
3. **Who.**
Tuberculosis.
OMS 2023.
4. **Msp.**
Célébration de la Journée mondiale de lutte contre la tuberculose et lancement de la 6ème campagne nationale de dépistage de la tuberculose.
Le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale Maroc, 24/03/2022.
5. **Indh.**
Monographie : INDH, Préfecture d'Agadir ida Outanane.
6. **La Direction Régionale du Haut-Commissariat au Plan (HCP) d'Agadir.**
Projections de la population des provinces et des communes : région Souss Massa.
2020.
7. **Blanc F. X.**
Des progrès significatifs dans le diagnostic et le traitement.
Rev Mal Resp Actual. 2013; 5(4): 274-279.
8. **World Health Organization.**
Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and Rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system.
Policy Statement, 2011.
9. **Organisation Mondiale de la Santé.**
Global tuberculosis report 2021.

10. **Blic.**
la tuberculose ou l'histoire d'une urgence mondiale.
2005, Archives de Pédiatrie, Vol. 12(S73).
11. **Nerlich AG., H. Rohrbach, A. Zink.**
Investigations on the occurrence and frequency of specific diseases during various time periods in the necropolis of thebes- West.
2002, Paleopathology of ancient Egyptian mummies and skeletons.
12. **LF, Ayvazian.**
History of tuberculosis. Lung biology in health disease.
1992, Vol. 66, pp. 1-20.
13. **Palfi G., O. Dutour.**
Tuberculosis, past and present.
Golden Book Publisher. Golden Book Publisher. 1999. p. 605.
14. **Koch, R.**
The etiology of tuberculosis. The Berliner Klinische Wochenschrift.
1882, Vol. 19, pp. 287-296.
15. **Sakula, A.**
Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus.
Thorax. 1982, Vol. 37, pp. 246-251.
16. **A, Calmette.**
Preventive vaccination against Tuberculosis with BCG.
Proc.R. Soc.Med. 1931, Vol. 24(11), pp. 1481-1490.
17. **S, Fichet D El Mechaal.**
Historique du traitement de la tuberculose de :1882 à 1965.
2007, Em-Consult - Pneumologie.

18. **J, Grosset.**
Principes bactériologiques du traitement de la tuberculose.
1979, Revue du praticien, Vol. 29, pp. 2645–2650.
19. **Labie, D.**
The Mycobacterium genome: biological study and evolutionary interpretation.
2003, Med Sci (Paris), Vol. 19(3), pp. 275–7.
20. **Organisation Mondiale de la Santé.**
Tuberculosis situation Report.
2020.
21. **Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales.**
Maladies infectieuses et tropicales, Item 155 : Tuberculose de l'adulte et de l'enfant.
s.l. : Cmit Alinea Plus, 2020.
22. **Royaume du Maroc, Ministère de la santé.**
Plan stratégique national pour la prévention et le contrôle de la tuberculose au Maroc.
2018–2021.
23. **Ministère de la santé, Royaume du Maroc.**
Progres de la lutte anti-tuberculeuse au Maroc.
2021, Vol. 38(78), p. 22.
24. **N, Ait-Khaled.**
Tuberculose : Manuel pour les étudiants en médecine.
2000. pp. 11–40.
25. **Rastogi N & al.**
The mycobacteria: an introduction to nomenclature and pathogenesis.
Revue Sci Tech. 2001, Vol. 20, Avril.
26. **V.Vincent.**
Taxonomie des mycobactéries.
REVUE FRANÇAISE DES LABORATOIRES. Elsevier Masson, 1995, Vol. Vol 1995, N° 273.

27. **ST, Cole.**
Comparative mycobacterial genomics as a tool for drugs target and antigen discovery.
Eur. Respir. J: s.n., 2002, Vol. 36, pp. 78-86.
28. **Daff, Drapper and.**
Tuberculosis and the tubercle bacillus.
2005. pp. 261-273.
29. **Faller, M., Niederweis, M.**
The structure of a mycobacterial outer membrane channel.
2004, Science, Vol. 303, pp. 1189-1192.
30. **Zuber, B Chami.**
Direct visualization of the outer membrane of mycobacteria and corynebacteria in their.
M. 2008, J Bacteriol, Vol. 190, pp. 5672-5680.
31. **Hoffmann C, Leis A.**
Disclosure of the mycobacterial outer membrane: cryo- electron tomography and vitreous sections reveal the lipid bilayer structure.
2008, Proc Natl Acad Sci, Vol. 105, pp. 3963-3967.
32. **T Vincent & al.**
The Mycobacterial Cell Envelope: A Relict From the Past or the Result of Recent Evolution.
2341, 2018, Front Microbiology, Vol. 9. 10.3389/fmicb.2018.02341.
33. **Vijayashankar & al.**
Mycolic acids: deciphering and targeting the Achilles' heel of the tubercle bacillus.
2015, Molecular Microbiology. 10.1111/mmi.13101.
34. **Janice, Carr.**
Center of disease control and prevention, Public health image library.
ID :8438. www.cdc.gov. 2008. https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=8438.
35. **Kasarov LB, Moat AG.**
Metabolism of nicotinamide adenine dinucleotide in human and bovine strains of Mycobacterium tuberculosis.
1972, J Bacteriol, Vol. 110, pp. 600-603.

- 36. Sohaskey CD.**
Regulation of nitrate reductase activity in *Mycobacterium tuberculosis* by oxygen and nitric.
2005, Microbiology, Vol. 151, pp. 3803- 3810.
- 37. Clemens DL, Lee.**
Purification, characterization, and genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* urease, a Purification, characterization, and genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* urease.
a.1995, J Bacteriol, Vol. 177, pp. 5644-52.
- 38. Sendide K, Deghmane AE.**
Mycobacterium bovis BCG urease attenuates major histocompatibility complex class II trafficking to the macrophage cell surface.
2004, Infect Immun, Vol. 72, pp. 4200-4209.
- 39. Microbiologiemedicale.**
Structure de la paroi mycobactérienne.
<https://microbiologiemedicale.fr/wp-content/uploads/2016/08/paroi-mycobacteries.jpg>
- 40. Villeneuve, M., Kawai, M.**
Conformational behavior of oxygenated mycobacterial mycolic acids from *Mycobacterium tuberculosis*.
2007, Biochim Biophys, Vol. 1768, pp. 1717-1726.
- 41. Villeneuve, M., Kawai, M.**
Temperature dependence of the Langmuir monolayer packing of mycolic acids from *Mycobacterium tuberculosis*. *2005, Biochim Biophys, Vol. 1715, pp. 71-80.*
- 42. Bloch H, Segal W.**
Biochemical differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* grown in vivo and in vitro.
1956, J Bacteriol, Vol. 72, pp. 132-41.

- 43. Poulet, S. & Cole ST.**
Repeated DNA sequences in mycobacteria.
1995, Archives of Microbiology, Vol. 163 (2), pp. 79–86.
- 44. S, Issar.**
Mycobacterium tuberculosis Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence.
2003, Clinical Microbioly. 10.1128/CMR.16.3.463–496.2003.
- 45. Cole, S., Brosch, R., Parkhill, J. et al.**
Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence.
1998, Nature, Vol. 393, pp. 537–544.
- 46. V Vincent.**
Mycobacterium tuberculosis and its host.
2002, Revue du praticien, Vol. 52(19), pp. 2111–2114.
- 47. Piette, J.-P. Coulon and É.**
TUBERCULOSE.
2008, EM Consulte.
- 48. Moreira, Ricardo.**
Vers l'élimination de la tuberculose.
Le Matin. 23 mars 2013.
- 49. A, David J Weber.**
Chapitre 103 : tuberculose pulmonaire.
Précis de médecine interne. 2011.
- 50. Singh, M., Mynak.**
Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis.
2005, Archives of Disease in Childhood, Vol. 624–628, pp. 624–628.

51. **J-P, Sénac.**
La tuberculose de l'immunodéprimé.
2008, Revue des maladies respiratoires.
52. **G Russell, P-J Cardona.**
Foamy macrophages and the progression.
9, 2009, Nature Immunology, Vol. 10, pp. 943-948.
53. **Toujani, S. et al.**
Primary infection and pulmonary tuberculosis.
p: 73-82. Revue de Pneumologie clinique. 2015, Vol. 71, 2-3.
54. **A, Kritski.**
Tuberculosis from basic science to patient care.
Chapter 15: Tuberculosis in adults. 2007.
55. **Flynn JL, Chan J.**
Immunology of tuberculosis.
2001, Annu Rev Immunol, Vol. 19, pp. 93-129.
56. **Lalvani A, Millington KAT.**
Cells and tuberculosis.
2008, J Infect Dis, Vol. 197(7), pp. 941-3.
57. **A, Casadeval.**
Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis.
N Engl J Med. 2017, Vol. 376, pp. 283-285.
58. **Huchon, G.**
Tuberculose : infection et maladie.
2012, EMC - Pneumologie, Vol. 9(4), pp. 1-22.
59. **Weber, D.J., P.A. Leone,.**
Précis de médecine Interne.
Chapitre 103:Tuberculose pulmonaire. 2011: p. 791-801. pp. 791-801.

60. **Janah H Alami A.**
Tuberculome de Bouchut dans la tuberculose multi focale.
PAN African Med J.
61. **Prakasha SR, Suresh G.**
Mapping the pattern and trends of extrapulmonary tuberculosis.
2013, J Glob Infect Dis, Vol. 5, pp. 54-59.
62. **Solovic I, Jonsson J.**
Challenges in diagnosing extra-pulmonary tuberculosis in the European Union.
2011, Euro Surveill, Vol. 18, pp. 1-9.
63. **Fockyee, C. et al.**
Imagerie de la tuberculose pulmonaire.
2015, Feuilletts de Radiologie, Vol. 55(4);, pp. 206-230.
64. **Skoura E, Zumla A.**
Imaging in tuberculosis.
2015, Int J Infect Dis, Vol. 32, pp. 87- 93.
65. **Koh WJ, Jeong Y.**
Chest radiographic findings in primary pulmonary tuberculosis.
2010, Korean J Radiol, Vol. 11, pp. 612-617.
66. **S, Hantous-Zannad.**
Apport de l'imagerie dans la tuberculose thoracique.
Clin 2014, Rev Pneumol Clin.
67. **M.F. Carette, L. Mizouni.**
Imagerie typique et atypique de la tuberculose bronchopulmonaire.
janvier-février-mars-avril 2012, La Lettre du Pneumologue, Vol. Vol. XV - n° 1-2 -.
68. **Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique en France.**
L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine.
2004, Vol. 34, pp. 358-363.

69. **Diel R, Goletti D.**
Interferon release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: asystematic review and meta-analysis.
2011, Eur Respir J, Vol. 37, pp. 88-99.
70. **Pai M, Zwerling A.**
Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection.
2008, Ann Intern Med, Vol. 149, pp. 177-184.
71. **Guillet-Caruba C, V. Martinez.**
Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie.
2014, Rev Med Interne, p. 0248.
72. **Mazurek GH, Jereb J.**
Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010.
2010, MMWR Recomm Rep., Vol. 59, pp. 1-25.
73. **Chee CBE, Gan SH.**
Comparison of sensitivities of two commercial gamma interferon release assays for pulmonary tuberculosis.
(2008), J Clin Microbiol., Vol. 46, pp. 1935-40.
74. **A Lalvani, M Pareek.**
Interferon gamma release assays: principles and practice.
2010, Enferm Infecc Microbiol Clin., Vol. 28(4), pp. 245-252.
75. **Groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique, France.**
Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose.
2004, Médecine et maladies infectieuses, Vol. 34, pp. 364-370.
76. **GW., Procop.**
Laboratory diagnosis and susceptibility testing for Mycobacterium tuberculosis.
2016, Microbiol Spectrum 2016;4(6): TNM17-0022-2016., Vol. 4(6), p. ;4(6).

77. **Jabri, H.**
Diagnostic means for tuberculosis.
2016, Rev Pneumol Clin,, Vol. 72(5), pp. 320–325.
78. **Kayal, S.**
Réaliser un prélèvement pour le diagnostic bactériologique de la tuberculose.
2017, Manuel du prélèvement, CHU Rennes, pp. 1–7.
79. **Laboratoire national de référence de la tuberculose, Royaume du Maroc.**
Manuel de bacilloscopie.
2017, pp. 23–26.
80. **Small PM, Pai M.**
Tuberculosis diagnosis–time for a game change.
2010, N Engl J Med, Vol. 363, pp. 1070–1071.
81. **Truffot–Pernot, C. and N. Veziris.**
Bacteriological tests for tuberculosis.
2011, Rev Mal Respir, Vol. 28(8), pp. 1034–1347.
82. **Laboratoire national de référence de la tuberculose, Royaume du Maroc.**
Manuel de culture des mycobacteries.
2017, pp. 26–27.
83. **Ninnet B, Roux–LambartP.**
Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose.
2011, Rev Mal Resp, Vol. 28(6), pp. 823–833.
84. **Cruciani M, Scarparo C.**
Meta–analyse of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB,with or without solid media, for detection of mycobacteria.
2004, JClin Microbiol 2004, Vol. 42, pp. 2321–2325.

- 85. World Health Organization.**
The use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income.
2007.
- 86. Bergmann JS, Fish G.**
Evaluation of the BBL MGIT(mycobacterial growth indicator tube) AST SIRE system for antimicrobial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis to 4 primary antituberculous drugs.
2000, Arch Pathol Lab Med, Vol. 124, pp. 82-86.
- 87. Caulfield A, Wengenack.**
Diagnosis of active tuberculosis disease: From microscopy to molecular techniques.
2016, Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases.
- 88. Saidi, S.**
New methods of diagnosis in tuberculosis.
2015, Rev Pneumol Clin, Vol. 71(2-3), pp. 110-21.
- 89. M, Noor K Shephard.**
Molecular diagnostics for tuberculosis.
2015, Pathology, Vol. 47(3), pp. 250-256.
- 90. World Health Organization.**
Automated Real-Time Nucleic Acid Amplification Technology For Rapid And Simultaneous Detection Of Tuberculosis And Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF System Policy Statement.
2011.
- 91. World Health Organization.**
Mise en oeuvre rapide du test diagnostique Xpert MTB/RIF: guide technique et opérationnel considérations pratiques.
2011, pp. 3-5.

92. **World Health Organization.**
Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB).
93. **Médecins sans frontières.**
Tuberculosis, Chapter 3: Molecular techniques.
2021, *Medical guidelines*, pp. 1-3.
94. **M Barnard, L Parsons.**
Molecular Detection of Drug-Resistant Tuberculosis by Line Probe Assay.
2012, *Laboratory Manual for Resource-Limited Settings*, p. 35.
95. **V.Laland.**
Nouveaux outils microbiologiques et tuberculose : Quelles perspectives?.
1, janvier-février 2012, *La Lettre de l'Infectiologue*, Vol. Tome XXVII, pp. 17-18.
96. **Parrish N, Carrol K.**
Importance of improved TB diagnostics in addressing the extensively drug-resistant TB crisis.
4, 23 Jul 2008, *Future Microbiology*, Vol. 3. <https://doi.org/10.2217/17460913.3.4.405>.
97. **SYG Lin, E Desmond.**
Multicenter Evaluation of Bactec MGIT 960 System for Second-Line Drug Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis Complex.
11, *Journal of Clinical Microbiology*, Vol. 47. <https://doi.org/10.1128/JCM.00803-09>.
98. **C. Guillet-Carubaa, V. Martinez.**
Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose.
12, 2014, *La Revue de Médecine Interne*, Vol. 35, p. 797.
99. **N. Sarita Shah, Prashini Moodley.**
Rapid Diagnosis of Tuberculosis and Multidrug Resistance by the Microscopic-Observation Drug-Susceptibility Assay. 10, 2011, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 183. <https://doi.org/10.1164/rccm.201009-1449OC>.

- 100. Sharma M, Thibert L.**
Canadian multicenter laboratory study for standardized second line microbial susceptibility testing for Mycobacterium tuberculosis.
2011, Clinical MicroBiology, Vol. 49, pp. 4112–4116.
- 101. M.Abuali, R. Katariwala.**
A comparison of the Sensititre® MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis.
2012, European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Vol. 31, pp. 835–839.
- 102. Ssengooba, Willy.**
Accuracy of the Sensititre MYCOTB plate using the method as a reference standard for Mycobacterium tuberculosis. *2018, PLOS ONE.*
- 103. World Health Organization.**
The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis complex.
2018, Technical Guide.
- 104. Colman RE, Schupp JM.**
Detection of low-level mixed-population drug resistance in Mycobacterium tuberculosis using high fidelity amplicon sequencing.
5, 2015, PLoS One, Vol. 10.
- 105. D Dolinger, R Colman.**
Next-generation sequencing-based user-friendly platforms for drug-resistant tuberculosis diagnosis: A promise for the near future.
2016, Int J Mycobacteriol, pp. 27–28.
- 106. World Health Organsation.**
Practical considerations for implementing next generation sequencing in national tuberculosis programs.
2016, World Health Organization, Geneva.

107. **Gayout, M., J. Ballouhey.**
Modalités de traitement de la tuberculose.
2017, Actualités Pharmaceutiques, Vol. 56(568)., pp. 30–37.
108. **Organisation Mondiale de la Santé.**
Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments.
2017.
109. **E, Jacques H. Richard.**
Handbook of Tuberculosis.
Switzerland 2017. 221p: s.n., 2017, First edition. Springer International Publishing Switzerland 2017. 221p, p. 221.
110. **Zumla A, Nahid P.**
Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens.
2013;12(5):388–404, Nat Rev Drug Discov. 2013;12(5):388–404, Vol. 12(5), pp. 388–404.
111. **Ministère de la Santé ROYAUME DU MAROC.**
Guide de la Lutte Anti-tuberculose.
Avril 2017.
112. **Ministère de la Santé, Royaume du Maroc.**
Programme National de Lutte Antituberculeuse : Prise en charge de la tuberculose chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte : « Algorithmes et procédures opérationnelles standards »,.
2020.
113. **Dorman, S.From.**
magic bullets back to the magic mountain: the rise of extensively drug-resistant.
2007: s.n., Nature medicine, Vol. 13, pp. 295–298.
114. **Coudert, P.**
Les médicaments antituberculeux.
2017, Actualités Pharmaceutiques, 2017. 56(568): p. 25–29., Vol. 56(568), pp. 25–29.

- 115. Organisation mondiale de la santé.**
Le traitement de la tuberculose: Principes à l'information des programmes nationaux.
2003, p. 110.
- 116. Claver AD, Falmer A.**
A Emergence of increased resistance and extensively drug- resistant tuberculosis despite good observance.
2010, Emerg Infect Dis, Vol. 16, pp. 264-71.
- 117. Zhang Y, Yew WW.**
Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis.
2009, Int J Tuberc Lung Dis, Vol. 13, pp. 1320-1330.
- 118. D Labie.**
Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance.
2007, Med Sci (Paris), Vol. 23(2), pp. 205-9.
- 119. Caminero JA., G. Sotgiu.**
Best drug treatment for multidrug resistant and extensively drug-resistant tuberculosis.
2010, Lancet. Infect. Dis., Vol. 10, pp. 621-629.
- 120. Organisation mondiale de la santé.**
Traitement de la tuberculose pharmacorésistante:Lignes directrices de l'OMS.
2020.
- 121. DEnarson, Ait-Khaled N.**
Tuberculose: Manuel pour les étudiants en médecine.
1999, Paris et Genève: Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires., p. 149.
- 122. World Health Organization.**
Questions liées à l'utilisation du BCG dans les programmes de vaccination : tour d'horizon.
2001, pp. 33-36.

- 123. World Health Organisation.**
BCG vaccine.
2004, Vol. 4, pp. 25-40.
- 124. Tattevin P.**
Tuberculosis treatment.
2007, Med Mal Infect,, Vol. 37(10), pp. 617- 28.
- 125. A Deschildre, C. Poirier.**
Dans quelles circonstances et comment traiter une infection tuberculeuse latente ?
2004, Revue des Maladies Respiratoires,, Vol. 21(3), pp. 25-34.
- 126. M Abouda.**
Prévention de la tuberculose.
2014, Rev Pneumol Clin.
- 127. Ministère de la santé, Royaume du Maroc.**
Progrès de la lutte anti-tuberculeuse au Maroc.
2022, Vol. 64(80), p. 23.
- 128. Ministère de la santé, Royaume du Maroc.**
Progres de la lutte anti-tuberculeuse au Maroc.
2021, Vol. 38(78), p. 22.
- 129. Organisation Mondiale de la Santé.**
Global tuberculosis report 2022.
- 130. Le Fond Mondial pour la lutte contre la tuberculose.**
le paludisme et le SIDA Tuberculose: Etat des lieux.
2020, The Global Fund, Results Report, pp. 25- 27.
- 131. European Center for disease Prevention and Control, WHO.**
Tuberculosis Surveillance and monitoring in Europe.
Surveillance Report. 2021, p. 44.

- 132. European Center for disease Prevention and Control, WHO.**
Tuberculosis Surveillance and monitoring in Europe 2023 – 2021 data.
Report p. 15.
- 133. Chahboune M, Barkaoui M, Iderdar Y.**
Profil épidémiologique, aspects diagnostiques et évolutifs des patients tuberculeux au centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires de Settat, Maroc.
Pan Afr Med J 2022;42:185. <https://doi.org/10.11604/pamj.2022.42.185.35250>.
- 134. N Tao.**
Epidemiological characteristics of pulmonary tuberculosis in Shandong, China, 2005–2017.
21, May 2019, Medicine Journal, Vol. 98. 10.1097/MD.00000000000015778.
- 135. S Amadou.**
Profil épidémiologique, clinique et évolutif des patients tuberculeux au Centre Hospitalier Régional (CHR) de Maradi.
République du Niger : s.n., 2019, Pan Afr Med J.
- 136. A Saidani.**
Aspects cliniques, radiologiques, bactériologiques et évolutifs de la tuberculose pulmonaire en Tunisie.
s.n., 2020, Revue des maladies respiratoires.
- 137. Flavio.F.**
Epidemiological aspects of pulmonary tuberculosis in Mato Grosso Do Sul, Brazil.
2014, Brazilian Revue of Epidemiology, pp. 255–266. 10.1590/1415–790X201400010020ENG.
- 138. S Bentajer.**
Profils radio-cliniques et biologiques de la tuberculose pulmonaire dans la province d'El Kelaâ des Sraghna.
Marrakech : s.n., 2020, Thèse de médecine.

139. M Jebrari.

Epidémiologie et prise en charge diagnostique et thérapeutique de la tuberculose dans la région de Tanger.

2021, Thèse de médecine.

140. Aloumba G. A.

Aspects Epidémiologiques, Diagnostiques Et Pronostiques De La Tuberculose Au Chu De Brazzaville. *Ann. Univ. M. Ngouabi, 2020 ; 20 (1-2).*

141. S Niang.

Epidemiological, Clinical And Radiological Profile Of Positive Microscopy Pulmonary Tuberculosis (PMPT) At The Regional University Hospital Of Saint- Louis.

2018, MALI MEDICAL, Vol. 34, pp. 19-21.

142. Nacer L.

Diagnostic microbiologique de la tuberculose pulmonaire au Laboratoire d'Hygiène de la Wilaya de Constantine en Algérie.

2018. Thèse Master écologie Microbienne.

143. M Coulibaly.

Profil épidémiologique, diagnostic et évolutif de la tuberculose en milieu communautaire dans le centre de diagnostic et de traitement.

Konobougou, Mali : s.n., 2020, Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie.

144. S Mistry.

Pulmonary tuberculosis in Patna, India: Durations, delays, and health care seeking behaviour among patients identified through household surveys..

Patna, India : s.n., 2017, J Epidemiol Glob Health, Vol. 7(4), pp. 241-248.

145. Qing Z& al.

Epidemiological characteristics of pulmonary tuberculosis in Anhui, Eastern China, 2013-2018.

al, &. 2019, Plos One. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237311>.

- 146. S.Khazaei et al.**
The epidemiological aspects of tuberculosis in Hamadan Province during 2005–11.
al., 2014, Int J Health Policy Manag, Vol. 2(2), pp. 75–80. 10.15171/ijhpm.2014.18.
- 147. E Sobh.**
The pattern of tuberculosis in Aswan Chest Hospital, Egypt.
2016, Int J Mycobacteriol, Vol. 5(3), pp. 333–340.
- 148. CTA de Fann à Dakar.**
Prévalence de la co-infection tuberculose/VIH chez les patients naïfs d'ARV suivis au centre de traitement ambulatoire (CTA) de Fann à Dakar (Sénégal).
Med Sante Trop, 2017; 27: 392–396.
- 149. Tekpa G & al.**
Aspects épidémiologiques et cliniques de la tuberculose en milieu hospitalier à Bangui, République Centrafricaine.
The Pan African Medical Journal. 2019;33:31. doi:10.11604/pamj.2019.33.31.13442.
- 150. Balkissou A, Pefura–Yone E, Kuate–Kuate A.**
Profil épidémiologique et clinique des patients adultes atteints de tuberculose à Yaoundé, Cameroun.
Revue des Maladies Respiratoires 2016;33:A142.
[https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.10.265.](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.10.265)
- 151. Ngama CK, Muteya MM.**
Clinical and epidemiological profile of tuberculosis in the health area of Lubumbashi (DR Congo).
2014; 17: 70., Pan African Medical Journal., Vol. 17, p. 70.
- 152. Diop SA, Massaly A, Ka D.**
Utilisation du test GeneXpert pour le diagnostic de la tuberculose au service des maladies infectieuses du CHNU de Fann.
Pan African Medical Journal 2016;23.https://doi.org/10.4314/pamj.v23i1.

- 153. Niang S, M Baye FBR, Cisse MF.**
Apport du test xpert mtb/rif dans le diagnostic de la tuberculose toute forme a saint-louis.
Mali Medical 2022 Tome XXXVII N°3.
- 154. Hassan HE, Komba YB, Etoughe FN.**
Apport du Test Xpert MTB/RIF dans le diagnostic et le traitement de la tuberculose.
Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie 1111;11:11-40.<https://doi.org/10.53597/remim.v16i2.1868>.
- 155. Moustarhfir Elidrissi A, Benjelloun H, Zaghba N.**
Apport du GeneXpert dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire.
Revue des Maladies Respiratoires
2017;34:A215.<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.512>.
- 156. Rachow A, Zumla A, Heinrich N et al.**
Rapid and accurate detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum samples by Cepheid Xpert MTB/RIF assay : a clinical validation study.
PLoS One, 2011 ; 6(6): 20458.
- 157. Zeka AN, Tasbakan S, Cavusoglu C.**
49 Evaluation of the GenXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens.
J Clin Microbiol 2011; 49(12): 4138-41.
- 158. Ngahane B.HM, Diatta A, Touré N.O et al.**
Profil clinique, biologique et radiologique des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire au Centre Hospitalier Universitaire de Fann-Dakar.
- 159. Tortoli E, Russo C, Piersimoni C et al.**
Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis.
- 160. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al.**
5 Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance.
N Engl J Med 2010; 363(11):1005-15.

- 161. Ibrahim Mamadou, M.L. Harouna Amadou, M. Toudou Daouda.**
Clinical and Therapeutic Profile and Outcomes of Patients with Tuberculosis at the Regional Hospital of Tahoua, Republic of the Niger.
Bull. Soc. Pathol. Exot. (2020) 113:263–267DOI 10.3166/bspe-2020-0153.
- 162. Atif M & al.**
Analysis of Pulmonary tuberculosis treatment outcomes among pulmonary tuberculosis patients in Bahawalpur, Pakistan.
2018, BMC Residents Notes. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3473-8>.
- 163. Bemba ELP, Okemba Okombi FH, Bopaka RG.**
Profil Clinique et Évolutif de la Tuberculose au Service de Pneumophtisiologie du CHU de Brazzaville.
Health Sci. Dis: Vol 21 (5) May 2020 p 47–51. Available free at www.hsd-fmsb.org.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب
والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية
متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 321

سنة 2024

الحالة الوبائية لمرض السل في منطقة أكادير : مساهمة الإختبار الجيني

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/10/03

من طرف

السيد هشام حراك

المزداد بتاريخ 21 ماي 1989 باليوسفية

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مرض السل - حالة وبائية - فحص مباشر - اختبار جيني - أكادير

اللجنة

الرئيس

س. زهير

السيد

أستاذ في علم البكتيريا والفيروسات

المشرفة

ك. زحلان

السيدة

أستاذة في علم البكتيريا والفيروسات

ل. أرسلان

السيدة

أستاذة في علم البكتيريا والفيروسات

ي. كاموني

السيد

أستاذ في علم البكتيريا والفيروسات

س. آيت بطاهر

السيدة

أستاذة في طب أمراض الجهاز التنفسي

الحكام