

**Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche**

République du Mali

Un Peuple – Un But – Une Foi



Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie
Année : 2009- 2010

Thèse

PROBLEMATIQUE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE A BACILLOSCOPIE NEGATIVE DANS LES CSREF DES COM II, V, VI ET LE SERVICE DE PPH A BAMAKO.

Présentée et soutenue publiquement le / /2010

devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie

et d'Odonto-Stomatologie

Par : Mlle HALIMATOU YOUNOUSSOU

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Jury

Président : Pr. Saharé FONGORO
Membre : Dr Fassara SISSOKO
Co-Directeur : Dr Bassirou DIARRA
Directeur de thèse : Pr. Souleymane DIALLO

DEDICACES

«GLOIRE à TOI ! Nous n'avons de savoir que ce que Tu nous as appris. Certes c'est Toi l'Omniscient, le Sage».

Louange et Gloire à ALLAH le Tout Puissant qui m'a permis de mener à bien ce travail et voir ce jour que j'attendais tant.

A notre Prophète MOHAMED ; Salut et Paix sur lui, à toute sa Famille, tous ses compagnons, et à tous ceux qui lui suivront jusqu'au jour du jugement dernier.

Je dédie ce travail :

A mon oncle Abderhamane DIALLO

L'éducation de tes enfants était ta mission comme celle des autres bons pères ; et, tu as su l'accomplir avec succès.

Tu as été plus qu'un père pour moi. Les mots ne sauraient expliquer l'ampleur de mes sentiments.

Avec toi, j'ai appris l'honnêteté, le respect, la tolérance, la patience et surtout le caractère sacré des études. Tu resteras dans ma mémoire à tout jamais. Mon désir le plus ardent est que tu sois fier de moi à l'avenir et que j'arrive à la hauteur de tes souhaits.

Que Dieu t'accorde une longue vie, une santé de fer à mes côtés. Que ce travail soit une source de satisfaction pour toi.

Sois assuré de mon affection et de ma sincère reconnaissance, merci.

REMERCIEMENTS

A mon père feu **Younoussou Hassan MAIGA**

Que DIEU le tout puissant t'accueille dans sa miséricorde.

A ma mère Fatoumata Nouhoun Diallo

Tu as consacré toute ta vie au bonheur de tes enfants ; et c'est le moment pour moi de te remercier pour tes bénédictions qui n'ont jamais fait défauts au cours de la réalisation de ce travail.

Saches chère maman, que rien au monde ne pourra te remplacer dans mon coeur.

A mon oncle Abderhamane Diallo.

Qui a opté pour mon éducation et mes études. Merci pour tout

A ma tante Rafiatou Abdou MAIGA :

Ce travail est aussi le tiens. A aucun moment je n'ai manqué de ton soutien et de tes conseils.

Tu m'as entouré d'amour et de confort, que Dieu te préserve plus longtemps à nos cotés

Reçois ici toute ma modestie et mon attachement indéfectible

A mes grand parents : feus Hassan ; Nouhou Youbada ; Salimata Sidi

Que le tout puissant vous accueille dans sa miséricorde

A ma grand-mère Arthia Hamadi Asalia

Je n'oublierai jamais les bienfaits que tu as fais pour moi.

Tu occupes et occuperas toujours une place importante dans ma vie ; je n'oublierai jamais tes bienfaits.

Que Dieu t'accorde une longue vie de plus.

A mes oncles: Abakara, Boncana, Doukari, Douma, Hassane, Bodo, soumailou, Youssoufi

Ce travail est le fruit de la confiance que vous avez placé à mon oncle et moi. Merci pour votre compréhension.

A ton ton Ibrahim TABAGOR TOURE:

Merci pour votre soutien moral durant ces longues années d'étude

Mes cousines chéries : Ami, Bébé, La vieille, et Safa

Que ce travail soit un exemple pour vous.

Sachez qu'au fond de mon coeur vous êtes plus que des cousines pour moi, recevez ici toute mon affection fraternelle.

A mes frères et cousins : Honga, Moutar, Bouhari, Aba, DIALLO, Bouba

Voyez en ce travail toute ma sympathie.

A mes petites sœurs : Fata, Fadila, Sahala

A ma compagne et amie : Oumou DIALLO

Plus qu'une amie, tu es ma jumelle, celle avec qui j'ai toujours su partager mes secrets.

Très attentionnée, tu as toujours été là pour m'écouter et me conseiller.

Je profite de l'occasion pour te rappeler quelle sœur merveilleuse tu es.

A mon frère Dr TRAORE BOUBACAR

Tu m'as soutenu tout au long de l'élaboration de ce travail merci pour ta disponibilité.

A la famille MAIGA au Point G : Harouna MAIGA et ses épouses

Au Dr DIARRA et sa famille à Kalaban Coura

A mes frères et soeurs en islam

A tous mes amis et collègues de promotion

A la ligue islamique des Elèves et Etudiant du MALI (LIEEMA)

A mes collègues internes du service pneumo phtisiologie

Aux personnels du centre TAQWA à l'hyppodrome

Aux personnels du service de pneumo phtisiologie

A tous les chargés de la prise en charge de la tuberculose

Au Docteur TOLOBA :

Votre grande disponibilité fait de vous une personne distinguée. Nous vous serons toujours reconnaissants

A la mémoire de toutes les personnes mortes de Tuberculose et V.I.H/S.I.D.A

Au corps professoral de la FMPOS

Mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance à tous ceux qui de près ou de loin m'ont aidé au cours de l'élaboration de ce travail

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

- **A notre maître et président du jury : Pr. Saharé FONGORO**
 - **Maître de conférences en Néphrologie à la FMPOS.**
 - **Chevalier de l'ordre national du mérite de la santé.**
 - **Praticien hospitalier au CHU DU PG**

Cher maître,

Si nous pouvons prophétiser vos nobles qualités, nous le ferons à juste titre.

En effets vos qualités humaines et d'homme de science ne laissent personne indifférent.

Vous avez accepté de présider le jury de cette thèse malgré vos multiples occupations cela prouve votre générosité et votre modestie.

Nous profitons de cette occasion pour évoquer votre grande pédagogie et votre ferme engagement pour transmettre vos immenses connaissances.

Cher maître, soyez assuré de notre profonde gratitude.

- **A notre maître et juge : Dr Fassara SISSOKO**
 - ✦ **Spécialiste en pneumo phtisiologie**
 - ✦ **Maître assistant à la FMPOS**
 - ✦ **Consul honoraire de l'ordre souverain de MALTE au MALI.**
 - ✦ **Praticien hospitalier au CHU du PG.**

Cher maître,

Auprès de vous, nous avons appris le travail bien fait, et nous avons été touchés par votre immense savoir faire et savoir être. Les meilleurs moments que nous avons passés auprès de vous resteront toujours gravés dans notre mémoire. Par vos immenses qualités d'homme, vous nous avez transmis la patience, l'humilité, et l'amour du travail bien fait.

Veillez retrouver, ici l'expression de notre profonde considération.

▪ **A notre maître et co-directeur de thèse : Dr Bassirou DIARRA**

✦ **Assistant de recherche au CEREF0**

✦ **Responsable du laboratoire de la tuberculose**

Vous nous faites un honneur en acceptant d'être codirecteur de cette thèse. Nous avons été fascinés par votre capacité, et vos immenses qualités d'homme de science. Auprès de vous, nous avons appris la modestie, la patience, et l'amour de la recherche. Votre contact facile et votre sympathie nous ont beaucoup marqués.

Cher Maître, nous sommes fiers de faire partie de vos élèves.

- **A notre maître et Directeur de thèse : Pr. Souleymane DIALLO**
 - **Maître de conférences en pneumo phtisiologie**
 - **Colonel des forces armées maliennes**
 - **Chef de service de pneumo phtisiologie**
 - **Investigateur clinique au CEREFO**
 - **Président de la société malienne de pneumologie (SOMAP)**
 - **Président de l'association nationale de formation continue en allergologie (ANAFORCAL)**

Cher, maître

Nous avons apprécié la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de nous confier ce travail. Cela témoigne de votre disponibilité et de votre souci pour la formation des jeunes. Nous avons pu apprécier vos qualités humaine et scientifique tout au long de notre séjour à la FMPOS. Permettez nous cher maître de vous exprimer toute notre gratitude et notre profonde reconnaissance.

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

A

ABC : Abacavir

AEG : Altération de l'état général

ARV : anti-rétroviraux.

APA : antigène proline alanine

B

BAAR: Bacille Acido- Alcoolo-Résistant

BCG: Bacille de Calmette et Guérin

BK: Bacille de Koch

C

CEREFO : centre de recherche et de formation sur le VIH/Tuberculose

CD4 : Cluster of différenciation type 4

CDT : centre de diagnostic et de traitement

CHU PG: Centre Hospitalier Universitaire Point G

CSref : centre de santé de référence

Com : commune

E - F

EDS : Enquête Démographique et de santé

EMB: Ethambutol

ESAT- 6: Ealy Secretory Antigenic Targuet6

FMPOS : Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie

I - L

IDR : intradermoréaction

INH : Isoniazide

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INRSP : Institut National de Recherche en Santé Publique

IP : Inhibiteur de Protéase

LCR : Liquide céphalorachidien

O - P

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymérase Chain Réaction

CFP-10: Culture Filtrate Protein10

PED : Pays en Développement

PIT: Primo-Infection Tuberculeuse

PNLT : Programme National de Lutte contre la Tuberculose

PPH : pneumo phtisiologie

PZN : Pyrazinamide

R – S

RD1: Région de Différence

RMP : Rifampicine

Sd : Syndrome

STM : Streptomycine

SIDA: Syndrome d'Immunodéficience Acquise

T

TB: Tuberculose

TEP: Tuberculose Extra Pulmonaire

TP: Tuberculose Pulmonaire

TPM + : Tuberculose Pulmonaire à Microscopie Positive

TPM – : Tuberculose Pulmonaire à Microscopie Négative

U - V

UICTMR : Union Internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	14
2. OBJECTIFS.....	16
2.1. Objectif général :	16
2.2. Objectifs spécifiques :	16
3. GENERALITES	17
3.1. EPIDEMIOLOGIE	17
3.2. AGENT PATHOGENE [7].....	18
3.3. PHISIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION.....	19
3.4. DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	21
3.5. DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE.....	36
3.6. DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE.....	40
3.7. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE.....	42
3.8. DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE	43
3.9. TRAITEMENT.....	44
4. METHODOLOGIE	51
5. RESULTATS	56
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	67
7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	71
8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	73
ANNEXES	79

1. INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie contagieuse, endémo-épidémique, à transmission essentiellement interhumaine due au complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Ce complexe se compose de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium microti* et de *Mycobacterium caprae*. L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente des localisations et représente la source habituelle de transmission [1].

La tuberculose continue d'être un fléau mondial, et constitue un problème majeur de santé publique dans le monde. Selon l'OMS on estimait la prévalence de la tuberculose à 13,7 millions de cas en 2007 (206 pour 100 000 habitants), soit une diminution par rapport aux 13,9 millions de cas (210 pour 100 000 habitants) en 2006. [2]

Au Mali, selon les estimations de l'OMS publiées dans son rapport mondial tuberculose 2007, la prévalence de la tuberculose toutes formes confondues était de 37 000 cas par an soit 281 pour 100 000 habitants, dont 16 500 cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+) [3].

En 2008 le programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT) du Mali a notifié 6202 cas de tuberculose toutes formes confondues dont 4 734 nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif soit un taux de détection de 27% contre 3 890 cas en 2007 avec un taux de détection de 26% [3].

Malgré l'augmentation du nombre de nouveaux cas de TPM+ le taux de détection demeure toujours faible.

Le diagnostic de la tuberculose repose sur les examens cliniques et para cliniques (radiologiques, bactériologiques, anatomo-pathologique, ou la cytologie), notamment sur la présence de BK dans les produits biologiques.

Autrement le diagnostic de certitude est rapporté par la mise en évidence du bacille acido-alcool-résistant (BAAR) [4]. Le diagnostic est essentiellement bactériologique, cependant dans 39 à 61% des cas, la recherche des BAAR à l'examen direct des crachats reste négative [30]. En milieu hospitalier les cas de tuberculose à microscopie négative (TPM-) sont fréquents et le diagnostic de certitude n'est pas souvent connu, ce qui peut causer des difficultés pour l'orientation thérapeutique [4]. La fréquence de TPM- n'est pas totalement élucidée. Le PNLT du Mali a enregistré 403 nouveaux cas de frottis négatif en 2008 correspondant à 6% des cas contre 391 cas en 2007 soit 7% des cas [4].

Des études menées au service de pneumo-phtisiologie du centre hospitalier universitaire (CHU) du Point-G en 1999 et 2005 montraient respectivement 13,4% [4] et 21,1% [5] de cas de TPM- dans le même service.

C'est ainsi qu'il nous a paru nécessaire d'évaluer la fréquence de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative dans quatre grands centres de diagnostic et de traitement à Bamako.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général :

Etudier de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative dans 4 (quatre) grands centres de diagnostic et de traitement à Bamako de janvier 2005 à Décembre 2009.

3.1. Objectifs spécifiques :

- ✓ Evaluer le taux de détection de la tuberculose pulmonaire dans les différents centres de diagnostic.
- ✓ Déterminer la prévalence de la TPM (-) dans chacun des centres de diagnostic ;
- ✓ Identifier les moyens diagnostiques de la tuberculose à bacilloscopie négative ;

Hypothèse de recherche :

Notre hypothèse de recherche est que : La tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative est sous diagnostiquée dans nos structures de santé.

3. GENERALITES

La tuberculose est une maladie infectieuse transmissible, posant le problème de sa prévention et de son dépistage dans l'entourage des sujets atteints. Si elle touche préférentiellement l'appareil respiratoire (tuberculose pulmonaire), elle peut atteindre de nombreux autres organes (tuberculose extra pulmonaire).

Si le diagnostic de la forme à microscopie positive (TPM+) de la tuberculose est aisé par la mise en évidence des bacilles Acido-alcool-Résistants (BAAR) dans les expectorations, et sécrétion bronchique, celui des formes à microscopie négative (TPM-) est plus difficile, il se fera alors à partir des signes cliniques, radiologiques, et éventuellement immunologiques. Ce diagnostic est d'autant plus difficile que la tuberculose est associée à l'infection VIH à un stade avancé, car la présentation clinique et les lésions radiologiques seront alors atypiques.

3.1. EPIDEMIOLOGIE [6]

✓ Situation actuelle

D'après l'OMS, la tuberculose constitue l'une des causes infectieuses majeures de mortalité dans le monde parmi les jeunes et les adultes.

On estime que 1/3 de la population mondiale est infectée par le Bacille de Koch (sans pour autant développer la maladie) ; et près de 8 millions de personnes contractent la tuberculose chaque année.

En Afrique subsaharienne, plus de 1,5 millions de personnes développent la tuberculose active chaque année, et 5 à 10% des personnes infectées par la tuberculose font des rechutes à un moment de leur vie.

La tuberculose tue près de 2 millions de personnes par an, et ce, presque exclusivement dans les pays pauvres.

On estime également que, 95% des personnes présentant une tuberculose active vit dans les PED; 99% des décès liés à la tuberculose sont recensés dans les pays pauvres, et plus de 75% des maladies et décès associés à la tuberculose surviennent parmi les 15-54 ans.

D'après le rapport 2005 sur la lutte antituberculeuse dans le monde, la prévalence mondiale de la tuberculose a reculée de plus de 20% depuis 1990 et les taux d'incidence sont en baisse ou restent stables dans cinq des six régions du monde.

Néanmoins, les taux d'incidence de la tuberculose ont triplé depuis 1990 dans les pays où la prévalence du VIH est élevée, du fait des complications liées à chacune de ces deux maladies.

On constate un excès de mortalité chez les patients co-infectés par le VIH et la tuberculose pendant et après le traitement.

3.2. AGENT PATHOGENE [7]

La tuberculose est une maladie infectieuse secondaire à la multiplication de bactéries faisant partie du genre *Mycobacterium tuberculosis*, isolé par Robert Koch en 1882 (bacille de koch: BK). *Mycobacterium Africanum* est une variété qui existe parfois en Afrique de l'ouest et qui est souvent résistant au thiacetazone.

Mycobacterium bovis est responsable de la tuberculose chez les bovidés domestiques ou sauvages. Il peut se transmettre à l'homme par le lait non pasteurisé ou non bouilli.

Ces trois espèces de bacilles sont des mycobactéries tuberculeuses et constituent le « complexe tuberculosis ».

Les mycobactéries non tuberculeuses ou les mycobactéries atypiques sont souvent non pathogènes, mais peuvent parfois donner de manifestations cliniques (pulmonaires, osseuses, ganglionnaires ou cutanées) simulant ceux de la tuberculose. Ces mycobactéries opportunistes sont responsables d'affection surtout dans les pays de faible prévalence tuberculeuse et chez les malades immunodéprimés.

✓ **Caractéristiques des bacilles tuberculeux:**

Ce sont des bacilles aérobies à parois riches en lipides, et se multipliant lentement

(20 heures en moyennes). Le poumon offre les conditions idéales de multiplication aux bacilles : température à 37°C, obscurité et richesse en oxygène. Dans le milieu extérieur ces bacilles sont rapidement détruits par les rayonnements ultraviolets (lumière solaire).

Colorés difficilement par les colorants usuels, leurs visualisations au microscope optique ne sont possibles qu'en utilisant des colorations particulières qui imprègnent la paroi du bacille riche en cires.

3.3. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION

Avant d'aborder le diagnostic de la tuberculose à l'aide d'outils immunologiques, il paraît important de résumer quelques caractères de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* et de la tuberculose.

Les quelques germes inhalés par une personne au contact d'un malade qui élimine des bacilles lors de la toux se multiplient dans les macrophages

alvéolaires qui les ont phagocytés. RILEY a évalué qu'un seul d'entre eux est à l'origine de l'infection d'un individu. Cet auteur rapporte qu'entre 50 et 200 bacilles viables, susceptibles d'être infectieux, sont inhalés par la personne au contact du malade et qu'un seul bacille est infectant. [8]

Ainsi, une majorité des bacilles inhalés (50 à 200) sont d'emblée inactivés par les macrophages alvéolaires qui les ont phagocytés et un seul survit.

L'hypothèse la plus vraisemblable est que les bactéries se multiplient à partir de ce bacille isolée dans un macrophage, créant le premier foyer d'infection. D'autres macrophages et d'autres cellules inflammatoires, dont les polynucléaires sont attirés vers le foyer initial. Un ou plusieurs macrophages ayant phagocyté migrent dans le ganglion lymphatique drainant le site.

Dans ce ganglion, sont activés les lymphocytes T dont les récepteurs sont spécifiques des antigènes, plus exactement des épitopes présentés par des molécules de classe I ou de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité.

Des cellules dendritiques interviennent certainement, elles sont beaucoup plus efficaces que les macrophages pour présenter les antigènes et assurer la sélection initiale des lymphocytes spécifiques.

En absence de lymphocytes T, lors d'une immunodépression due a une co-infection par le VIH, ou un traitement immunosuppresseur, l'infection par le *M. tuberculosis* n'est plus contrôlée ; des bactéries se multiplient sans limite : il s'agit d'une infection généralisée par le *M. tuberculosis*.

Dans ce cas il n'y a pas de tuberculome, avec zone caséuse au centre du granulome inflammatoire, il ne s'agit donc pas au sens strict d'une tuberculose.

Chez les sujets ayant un système immunitaire normal, la réponse des lymphocytes T spécifiques avec des antigènes de *M.tuberculosis*, aboutit à la

formation d'un granulome inflammatoire au contact de macrophages infectés. Le recrutement de cellules autour des macrophages infectés entraîne la formation d'une de nécrose centrale, isolant les bactéries dans un environnement hypoxique, si non anaérobie. Dans cet environnement on observe des modifications du métabolisme des bactéries [9]. Si ces modifications sont rapides, les bactéries seront incapables de s'adapter et meurent mais, par contre, elles s'adaptent ; en cas de diminution lente de la pression en oxygène [10], et peuvent survivre, quiescentes, durant des périodes très prolongées [11].

Pour des raisons encore inconnues, la partie centrale du tuberculome, la nécrose caséuse, est susceptible de se ramollir et d'être éliminée. Lorsque le tuberculome est dans le poumon, il se forme une caverne. Cette zone nécrotique est bien oxygénée et constitue un milieu de culture idéal pour les bactéries encore vivantes présentes dans ce tissu. Elles prolifèrent dans ce milieu de culture, restent extracellulaires, alors qu'elles étaient intracellulaires ou intracaséum dans un environnement hypoxique. Elles sont surtout beaucoup plus nombreuses ou susceptibles d'infecter d'autres tissus et d'autres personnes.

3.4. DIAGNOSTIC CLINIQUE

La tuberculose se présente sous deux formes : pulmonaire et extra pulmonaire.

3.4.1. La tuberculose pulmonaire :

3.4.1.1. La primo infection : [12]

C'est l'ensemble des manifestations anatomiques, cliniques, biologiques et radiologiques présentées par un organisme après l'infection tuberculeuse.

Non traitée, elle peut évoluer vers la tuberculose maladie.

A partir du chancre d'inoculation, les bacilles migrent et colonisent les ganglions de drainage. L'Intra Dermo Réaction (IDR) à la tuberculine devient positive (hypersensibilité tuberculinique) 3 à 12 semaines après l'infection. Cette primo infection peut être latente ou patente.

✓ **Formes latentes :**

Ce sont les formes les plus fréquentes, elles se manifestent par la simple positivité de l'I.D.R, sans manifestation clinique, parfois sans manifestation radiologique.

✓ **Formes patentes :**

On peut simplement observer une altération de l'état général, une fébricule une asthénie une anorexie avec amaigrissement. Parfois il existe une symptomatologie évocatrice mais rare :

- Erythème noueux,
- Typho bacillose de landouzy,
- Kerato conjonctivite phlycténulaire.

✓ **Evolution de la primo infection tuberculeuse :**

Elle est le plus souvent favorable, avec disparition de la symptomatologie clinique en quelques jours sous traitement, la régression radiologique est beaucoup plus lente.

3.4.1.2. Tuberculose pulmonaire commune : [13]

Il s'agit de l'atteinte pulmonaire en rapport avec le *Mycobactérium tuberculosis* (bien plus souvent que *bovis* ou *africanum*). Elle peut se voir après une primo infection tuberculeuse.

3.4.1.2.1. Les signes évocateurs de tuberculose pulmonaire commune :

Le début est le plus souvent progressif et les symptômes s'installent en quelques semaines.

Les signes fonctionnels ne sont pas spécifiques et peuvent évoquer n'importe quelle autre affection respiratoire : toux et expectoration, parfois accompagnés de douleur thoracique et/ou de dyspnée. Plus rarement survient une hémoptysie, signe plus alarmant qui conduit le malade à consulter immédiatement.

Les signes généraux, fièvre en moyenne à 38 °C le soir, sueurs nocturnes profuses, anorexie, asthénie sont peut spécifiques et c'est leur persistance, accompagnée d'un net amaigrissement, qui inquiète le malade.

3.4.1.2.2. Diagnostic différentiel :

3.4.1.2.2.1. Clinique :

Plus de 95% des malades qui présentent une toux ne sont pas de tuberculeux ; il est donc indispensable d'éliminer les autres affections respiratoires aiguës ou chroniques. Pour cela la durée des symptômes est un bon élément de discrimination.

Les symptômes sont apparus depuis moins de trois semaines, ils évoquent en priorité une infection respiratoire aiguë.

L'examen clinique permet parfois de retrouver :

- ✓ Un foyer infectieux de voies respiratoires aériennes inférieures (trachéite, bronchite aiguë).
- ✓ Pneumonie bactérienne avec point de côté, fièvre et dyspnée

- ✓ Ou plus rarement un abcès du poumon avec fièvre et expectoration purulente abondante

Cependant si l'affection évolue depuis plusieurs mois ou plusieurs années, avec des symptômes d'exacerbation récente motivant la consultation, le diagnostic le plus fréquent est celui d'une affection respiratoire chronique :

- ✓ Broncheectasies en épisode de surinfection (séquelles d'une tuberculose pulmonaire ou d'une affection autre affection respiratoire). L'expectoration abondante mucopurulente et les examens bactériologiques à la recherche de bacilles de la tuberculose toujours négatifs sont des bons éléments d'orientation pour évoquer le diagnostic.
- ✓ Bronchite chronique et bronchopathies chroniques obstructives :
 - Le sujet tousse et crache depuis au moins deux ans.
 - Des poussées de surinfection saisonnières sont fréquentes.
 - La survenue d'une dyspnée d'effort d'aggravation progressive est un signe qui alarme le malade.

La présence d'antécédents tabagiques chez un sujet de plus 50 ans (ou parfois d'exposition aux fumées domestiques en cas de cuisine ou de chauffage au feu de bois dans une pièce sans ventilation) permet d'évoquer le diagnostic.

L'asthme pouvant se présenter avec des symptômes chronique, l'existence d'épisodes récidivants de dyspnée à prédominance nocturne avec sibilants séparés par des épisodes asymptomatiques permet également d'évoquer le diagnostic.

Si le malade consulte durant un épisode symptomatique, des mesures du débit de pointe démontrent l'existence d'une obstruction des voies aériennes réversibles après inhalation d'une bouffée de broncho-dilatateur en aérosol.

D'autres diagnostics plus rares peuvent être évoqués dans le cadre du diagnostic différentiel :

- Rétrécissement mitral ;
- Une insuffisance cardiaque ;
- Un carcinome bronchique ;
- Une pneumoconiose.

En pratique, si après interrogatoire et examen clinique, le diagnostic d'une autre affection cardio-respiratoire n'est pas évident chez un malade qui tousse depuis trois semaines, le diagnostic de tuberculose pulmonaire doit être à priori considéré comme probable et des examens bactériologiques doivent être entrepris pour rechercher les bacilles de Koch dans son expectoration.

3.4.1.2.2.2. Bactériologique :

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose est amélioré par le nombre d'échantillons examinés et par le moment où est fait le prélèvement.

Pour tout malade suspect de tuberculose trois échantillons d'expectoration doivent être recueillis en deux jours : deux échantillons sont recueillis sur le lieu de consultation deux jours de suite et un autre au domicile du malade à son réveil le deuxième jour. Ces échantillons doivent être examinés en microscopie et si possibleensemencés sur milieu de culture.

Si les trois premiers examens microscopiques sont négatifs et que la radiographie du thorax montre des images compatibles avec le diagnostic de la tuberculose, le patient doit recevoir une antibiothérapie non spécifique. Quinze jours après, si les symptômes persistent malgré le traitement, une nouvelle série de trois échantillons sera recueillie et examinée en microscopie et si possible en culture. Si tous les examens microscopiques sont négatifs, il faudra attendre les résultats des cultures si elles ont été faites, ou bien référer les cas à un médecin plus expérimenté pour confirmer la tuberculose ou un autre diagnostic. En aucun cas, on ne doit prescrire « un traitement antituberculeux d'épreuve » pour établir le diagnostic de tuberculose.

Dans la tuberculose pulmonaire commune, il n'existe pas de danger vital immédiat ; donc aucuns risques à attendre la confirmation du diagnostic pour commencer le traitement.

✓ **Les critères de diagnostic de la tuberculose pulmonaire :**

Cas à frottis négatifs :

- Au moins trois frottis négatifs et une ou plusieurs cultures négatives ;
- ou au moins deux séries de frottis négatifs d'échantillons recueillis à 15 jours d'intervalle et des anomalies radiologiques durables compatibles avec une tuberculose évolutive et non améliorée par une antibiothérapie non spécifique d'au moins une semaine.
- Un patient dont les frottis d'expectoration initiaux ont été négatifs mais la culture d'un échantillon a ensuite donné un résultat positif.

Cas à frottis positifs :

- Au moins deux frottis positifs ;

- ou un frottis et des anomalies radiologiques compatibles avec une tuberculose pulmonaire,
- Ou un frottis positif et une culture positive.

3.4.1.2.3. Les complications les plus fréquentes de la tuberculose pulmonaire : [12]

- ✓ **L'hémoptysie** : peut être minime, modérée, ou importante. L'hémoptysie cataclysmique, Secondaire a la nécrose de la paroi d'une artère.
- ✓ **Le pneumothorax** : secondaire à la rupture d'une caverne dans la cavité pleurale est toujours une complication sévère. Les bacilles provenant de la caverne infectent l'espace pleural et provoquent un pneumothorax.
- ✓ **L'insuffisance respiratoire chronique** : s'observe en cas de séquelles étendues de tuberculose.
- ✓ **L'aspergillome** : par greffe d'aspergillus fumigatus dans une cavité bulleuse.
- ✓ **Les bronchectasies** : surinfections saisonnières et hémoptysie en sont les manifestations les plus fréquentes.

3.4.2. Tuberculose extra pulmonaire : [14]

Toutes les localisations de la tuberculose situées en dehors du parenchyme pulmonaire sont des tuberculoses extra pulmonaires.

3.4.2.1. La miliaire et la méningite tuberculeuse : sont des formes aiguës sévères de tuberculose dues à la dissémination hématogène des bacilles tôt, après la primo infection.

Les signes cliniques : altération importante de l'état général, fièvre élevée et dyspnée. Un syndrome méningé avec raideur de la nuque, des paralysies des nerfs oculomoteurs entraînant un strabisme et/ou un ptôsis, parfois des convulsions.

Image radiographique de la miliaire : se caractérise par des micronodules de 1 à 2mm de diamètre tous de même taille, régulièrement répartis sur les deux plages pulmonaires de façon symétrique.

Les crachats BAAR sont généralement négatifs.

Le test à la tuberculine est le plus souvent négatif.

L'examen au fond d'oeil peut mettre en évidence des lésions tuberculeuses caractéristiques ou « tubercule de bouchut »

L'examen du liquide cep halo rachidien (LCR) : la ponction lombaire ramène un liquide clair riche en albumine et en lymphocytes. La culture permet de mettre en évidence le BK.

3.4.2.2. La tuberculose pleurale : Elle se manifeste par un épanchement séro fibrineux. La ponction pleurale ramène un liquide jaune citrin, exsudatif avec une lymphocytose franche.

Le test à la tuberculine est le plus souvent positif ; la culture peut être positive.

3.4.2.3. La tuberculose péritonéale : Se présente sous deux formes cliniques différentes :

- **Ascite tuberculeuse** : Elle ne s'accompagne pas de signes d'hypertension portale. La ponction ramène un liquide jaune citrin, riche en albumine et en lymphocyte.

La laparoscopie permet de voir des granulations blanchâtres disséminées sur le péritoine.

- **Péritonite tuberculeuse** : Elle résulte de l'évolution d'adénopathie rétropéritoniale et mésentérique. Leur rupture dans le péritoine entraîne la formation de foyers caséux cloisonnés par la fibrose adhérant par endroit aux anses intestinales.

Le diagnostic repose sur l'examen bactériologique et anatomopathologique des tissus prélevés, et IDR est positif.

3.4.2.4. La tuberculose de la colonne vertébrale ou Mal de pott : Dans la majorité des cas, deux corps vertébraux sont atteints, parfois trois.

Les signes communs à toutes les localisations de la tuberculose vertébrale sont : douleur localisée rachidienne ; douleur irradiant selon les racines : névralgies cervico brachiales et intercostales, cruralgie et sciatalgie progressive.

Examen physique : Recherche au début la rigidité rachidienne et une gibbosité discrète ainsi qu'une douleur provoquée à la pression d'une apophyse épineuse.

Examen radiologique : Ce sont les clichés de face et profil qui permettent de voir les lésions vertébrales et discales.

Tomodensitométrie : Elle montre deux types de lésions :

Atteinte vertébrale : Elle est marquée par une géode d'un corps vertébral.

Atteinte du disque : Elle est marquée par le pincement ou disparition de l'espace inter vertébral.

3.4.2.5. La péricardite tuberculeuse [15] : L'atteinte est due habituellement, à la rupture d'une adénopathie médiastinale dans l'espace péricardique.

Les symptômes cliniques d'un épanchement péricardique sont : dyspnée d'aggravation progressive ; assourdissement des bruits du cœur, baisse de la pression artérielle et altération de l'état général.

La radiographie du thorax montre une image typique de péricardite exsudative volumineuse ; d'opacité cardiaque aux bords symétriques. La culture et la biopsie péricardique permettent de poser le diagnostic.

3.4.2.6. La tuberculose ganglionnaire [16]: Les adénopathies sont surtout cervicales, puis axillaires et inguinales. L'adénopathie est généralement isolée ou une seule chaîne ganglionnaire est atteinte.

L'adénopathie est initialement ferme, mobile, indolore et de petite taille avec peu de signes inflammatoires. Elle augmente de volume et peut devenir fluctuante.

Le diagnostic repose sur la ponction et la biopsie ganglionnaire.

L'IDR à la tuberculine est généralement positive.

3.4.2.7. La tuberculose articulaire [17] : Elle intéresse surtout des grosses articulations de la hanche ; du coude ; ou du genou ; mais peut atteindre n'importe quelle articulation. Il s'agit le plus souvent d'une mono arthrite, qui se manifeste d'abord, par une limitation des mouvements de l'articulation, puis un gonflement indolore de l'articulation secondaire à la constitution de l'abcès, mais sans rougeur ni chaleur d'où le terme de « tumeur blanche ».

La radiographie simple de face et de profil de l'articulation objective des lésions osseuses des épiphyses.

3.4.2.8. Les autres formes de tuberculose :

- La tuberculose génito-urinaire ;
- La tuberculose intestinale iléo-caecale ;
- La tuberculose cutanée ;
- La tuberculose de la sphère ORL ;
- La tuberculose du cerveau et la moelle épinière ;
- La tuberculose hépatosplénique.
- **Les formes rares :** La tuberculose hématopoïétique ; la tuberculose endocrinienne (testiculaire, surrénalienne...).

3.4.3. Tuberculose et infection VIH : [11]

L'infection par le VIH est le facteur de risque le plus important que l'on connaisse dans l'apparition d'une tuberculose. La tuberculose associée à une séropositivité VIH fait actuellement partie de la définition du SIDA. C'est pourquoi, les aspects cliniques particuliers, que peut revêtir la tuberculose doivent être connus, spécialement dans la population où vit une grande proportion d'adultes de 15 à 49 ans co-infectés par le bacille de la tuberculose et le VIH.

3.4.3.1. Les circonstances de diagnostic :

Les circonstances de diagnostic sont variables : tantôt la tuberculose survient chez une personne dont l'infection VIH est connue, tantôt la tuberculose est diagnostiquée chez une personne dont la séropositivité au VIH n'est pas connue ; la tuberculose est alors le premier signal de l'infection VIH.

L'infection au VIH est connue, soit parce qu'elle a été reconnue par un test biologique, soit parce que plusieurs manifestations cliniques évoquent fortement le SIDA :

- Diarrhée chronique avec ou sans fièvre prolongée depuis plus de 1 mois ;
- Toux persistante depuis un mois ;
- Dermatose prurigineuse généralisée ;
- Candidose buccale ou oesophagienne entraînant une douleur à la déglutition ;
- Herpès simplex chronique évolutif ou généralisé ;
- Antécédent de zona ;
- Adénopathies périphériques généralisées, symétriques et persistantes depuis plus de 3 mois ;
- Sensations de brûlures de la plante des pieds évoquant une neuropathie périphérique ;
- Troubles neurologiques sévères sans rapport connu avec une autre affection que le SIDA.

D'autres manifestations sont caractéristiques du SIDA, comme le sarcome de Kaposi généralisé et la méningite cryptococcique.

La toux persistante plus de un mois et les pneumonies récidivantes sont fréquentes au cours de l'infection VIH et peuvent conduire à diagnostiquer par excès la tuberculose. Cependant devant un mois de toux persistante chez un malade présentant des signes évocateurs de SIDA ou chez une personne

séropositive au VIH, la recherche de la tuberculose doit se faire systématiquement.

La tuberculose et le premier signal de l'infection VIH.

La tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire peut être le premier signal de l'infection VIH. On devra penser systématiquement à l'infection VIH dans un pays à forte prévalence du VIH, et un test sérologique VIH de dépistage doit être conseillé aux malades, en particulier :

Chez les personnes exposées au risque (toxicomanes, personnes traitées par transfusions sanguines non contrôlées ou par maladies sexuellement transmissibles) ;

Chez un patient sous antituberculeux qui maigrit ou qui développe des signes évocateurs du SIDA.

3.4.3.2. Les aspects cliniques :

Les aspects cliniques de la tuberculose sont fortement liés au stade de la déficience immunitaire du sujet infecté par le VIH. Au fur et à mesure que le taux des lymphocytes CD4 baissent avec le temps, les aspects cliniques de la tuberculose changent de formes les plus typiques et localisées aux formes les plus atypiques et disséminées.

3.4.3.2.1. La tuberculose pulmonaire :

A un stade précoce de la déficience immunitaire, lorsque le nombre de CD4 est supérieur à $200/\text{mm}^3$, les signes de la tuberculose commune sont les mêmes signes que chez les sujets séronégatifs : en particulier, les images radiologiques et la proportion de malade ayant des frottis positifs (75% à 85%). Dans les pays à forte prévalence tuberculeuse, la tuberculose survient chez les sujets

séropositifs au VIH, le plus souvent dès le début de l'immunodéficience et revêt généralement les mêmes aspects que chez les sujets séronégatifs.

A un stade plus tardif de la déficience immunitaire, lorsque le taux de CD4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$, d'autres symptômes apparaissent et la tuberculose pulmonaire prend des aspects atypiques, images interstitielles ou miliaires sans cavernes associées à des adénopathies et /ou à une pleurésie.

Tableau I: Manifestation des différents stades de la tuberculose pulmonaire +VIH

MANIFESTATION	DEFICIENCE IMMUNITAIRE	
	Précoce ($>200\text{CD4}/\text{mm}^3$)	Tardive ($<200\text{CD4}/\text{mm}^3$)
Cliniques	Tuberculose pulmonaire commune	Tuberculose pulmonaire grave
Radiologiques	Atteinte des lobes supérieurs cavernes	Atteinte interstitielle ; Miliaire ; adénopathies ; pleurésies ; Absence de cavernes
Bactériologique	Frottis le plus souvent positifs	Frottis le plus souvent négatifs. Tests tuberculiniques négatifs

Comme les pneumonies récidivantes sont fréquentes chez les sujets infestés par le VIH, Il faut souligner que les malades séropositifs qui ont des symptômes

respiratoires et des images anormales sur la radiographie thoracique ne doivent pas être toujours considérés comme atteints de tuberculose ; et que le diagnostic de la tuberculose pulmonaire doit être posé sur des critères aussi rigoureux que ceux adoptés pour les sujets séronégatifs.

3.4.3.2.2. Les tuberculoses extra pulmonaires

Elles sont plus fréquentes chez les sujets séropositifs ; en particulier, à un stade avancé de la déficience immunitaire :

- **Les tuberculoses des ganglions périphériques**

Elles doivent être reconnues et ne pas être confondues avec les adénopathies persistantes généralisées du SIDA.

- **La tuberculose des séreuses**

Tout exsudat (pleurésie, ascite, péricardite) doit être traité comme un épanchement tuberculeux lorsqu'il survient chez un sujet séropositif.

- **La méningite tuberculeuse**

Lorsqu'une méningite à liquide claire survient chez un malade séropositif, la méningite tuberculeuse doit être immédiatement évoquée après élimination de la méningite cryptococcique.

Les aspects évolutifs :

L'évolution de la tuberculose chez les sujets séropositifs au VIH soumis au traitement et la même que celle observée chez les sujets séronégatifs, si l'on applique les régimes standardisés et la chimiothérapie de courte durée.

Cependant les effets indésirables du traitement sont plus fréquents, et en particulier on doit éviter d'utiliser le thioacétazone en raison de risques élevés d'accidents majeurs d'intolérance à type de dermatose généralisée.

Les résultats du traitement sont marqués, par une létalité plus élevée, due dans la plupart des cas à des complications du SIDA.

La tuberculose est une complication fréquente des sujets séronégatifs au VIH.

Elle ouvre parfois le tableau clinique, ou survient chez un sujet séropositif connu. Chez les malades séropositifs ou ayant un SIDA présentant des signes évocateurs de tuberculose, le diagnostic de la tuberculose doit être mené de manière aussi rigoureuse que chez les sujets séronégatifs.

Les traitements standardisés utilisés, pour traiter les tuberculeux ont la même efficacité quel que soit le statut VIH des malades, mais le taux de létalité est plus élevé en raison des complications liées au SIDA.

3.5. DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE

Les mycobactéries responsables de la tuberculose humaine : sont *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch) la plus fréquente ; *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium africanum*. Ces trois espèces sont regroupées sous le terme de *Mycobacterium* complexe *tuberculosis*.

Ce sont des bactéries dites : acido-alcool-résistant (BAAR), c'est-à-dire qu'une fois colorée par la fuchsine ou l'auramine, elles ne sont décolorables ni par les acides, ni par l'alcool. C'est la base de la coloration de Ziehl-Neelsen. Leur métabolisme est aérobie strict et leur croissance est lente, voire très lente (2 à 8 semaines).

Le diagnostic bactériologique se pratique sur tous les liquides de sécrétions biologiques (expectoration, tubages gastriques, lavages bronchoalvéolaires,

liquides céphalo-rachidien, urines,...) et sur les prélèvements biopsiques. Le diagnostic bactériologique classique repose sur la mise en évidence des BAAR à l'examen direct, après coloration de Ziehl-Neelsen ou à auramine (mais d'autres mycobactéries, telles les mycobactéries atypiques qui sont aussi des BAAR).

3.5.1. Technique de la coloration de Ziehl-Neelsen :

La technique de coloration utilisée dans le cadre du programme national est la coloration à chaud :

Réactifs

- Solution de fuchsine phéniquée
- Solution alcool-acide
- Solution de bleu de méthylène

Technique :

- Couvrir les lames correctement étalées et fixées de fuchsine phéniquée de Ziehl filtrée à l'aide d'un papier filtre placé dans l'entonnoir au dessus des lames.
- Avec la flamme d'une tige cotonnée, chauffer doucement le colorant jusqu'à l'émission de vapeur. Eviter que le colorant se dessèche sur la lame ou arrive à ébullition.
- Répéter le chauffage deux fois.
- Laisser le colorant agir pendant 10 minutes.
- Rincer avec un mince filet d'eau les lames jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de colorant libre.

- Couvrir les lames du mélange alcool-acide pendant 3 minutes.
- Rincer avec l'eau de robinet.
- Couvrir les lames avec le bleu de méthylène et laisser agir pendant 3 minutes.
- Rincer à l'eau de robinet et laisser sécher à l'air libre.
- Après la coloration de Ziehl, les frottis sont examinés au microscope avec objectif 100 en immersion dans une goutte d'huile.

Notion des résultats :

Il faut donner une réponse quantitative qui permet d'apprécier le degré de contagiosité du malade, directement en rapport avec le nombre de bacilles contenus dans l'expectoration.

Ce compte permet aussi d'apprécier l'effet du traitement, si la réduction du nombre de BAAR est nette entre deux examens.

Tableau II : Interprétation des résultats de l'observation des crachats au microscope.

Nombre de BAAR observés	Champs examinés en immersion	Réponse à rendre
-Zéro (0) BAAR	300 champs	Négatifs
-1 à 3 BAAR	300champs	Douteux - a reprendre
- 1 à 9 BAAR	100 champs	Faiblement positif (indiquer le nombre)
10 à 99 BAAR	100 champs	1+
1à 10 BAAR	Par champs	2+
Plus de 10 BAAR	Par champs	3+

D'autre part, la culture sur le milieu solide enrichi de Löwenstein-Jensen les colonies n'apparaissent qu'en 3 à 6 semaines. D'autres milieux permettent à l'heure actuelle, une culture plus rapide : milieu liquide avec la technique de Batec (les résultats sont obtenus en 7 à 10 jours) [11].

3.5.2. Les nouvelles techniques de diagnostic microbiologiques [18]

La détermination rapide de la présence du génome bactérien par une méthode d'amplification (polymérase Chain réaction : PCR et réactions apparentées) constitue un progrès récent dans la tuberculose ; mais ne représente pas encore la méthode de référence. En effet, les méthodes d'amplification sont en général positives dans les cas où l'examen direct de l'expectoration est lui-même positif, mais la sensibilité de la technique reste imparfaite, de l'ordre de 60 à 70%, dans les cas où l'examen direct est négatif. En outre, la possibilité d'une

contamination en laboratoire et la difficulté d'interprétation du test représentent des obstacles à son emploi indiscriminé.

3.6. DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE

3.6.1. L'intradermoréaction à la tuberculine : [11]

L'immunité contre la tuberculose est une immunité à médiation cellulaire.

Elle se traduit en pratique par une réaction cutanée d'hypersensibilité retardée à la tuberculine.

Cette hypersensibilité n'apparaît qu'entre 6 à 12 semaines après l'infection. Seule l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine a une valeur informative sur cet état d'hypersensibilité. 10 unités (0,1ml) de tuberculine Mérieux sont injectées par voie intradermique stricte (injection exsangue) sur la face antérieure de l'avant bras. La lecture se fait 72 heures plus tard mesurant la moyenne des diamètres d'induration en millimètre.

Chez le sujet immunocompétents, l'IDR est jugée positive si l'induration est > ou égal à 10mm, négative si le diamètre est < 5mm, et incertaine s'il est compris entre 5 et 9mm.

Chez le sujet immunodéprimé au VIH, la diminution de l'immunité entraîne une disparition de l'hypersensibilité retardée. Ceci est vrai en dessous de 500 lymphocytes CD4/mm³. On admet que chez un patient VIH+ ayant moins de 500 CD4/mm³, une IDR ≥ à 5mm à la même signification qu'une IDR ≥ 10mm chez le sujet immunocompétent .L 'IDR à la tuberculine doit donc être pratiquée très tôt dans la prise en charge des patients VIH.

3.6.2. Les nouveaux tests diagnostiques de la tuberculose : Dosage de l'interféron γ [11]

Des nouveaux tests sanguins basés sur la mesure de l'interféron γ .

Ils sont basés sur le fait que les lymphocytes T d'un individu infecté par *M. tuberculosis* relarguent l'INF- γ lorsqu'ils sont mis en contact avec des antigènes mycobactériens. Un relargage élevé d'INF- γ indique une sensibilisation des lymphocytes à *M. tuberculosis*.

Ils ne peuvent pas faire la différence entre infection tuberculeuse latente et tuberculose maladie, tout comme l>IDR à tuberculine.

Le point crucial est le choix des antigènes mycobactériens qui déterminent la spécificité du test. Pour les tests actuellement disponibles, il s'agit des antigènes ESAT-6 (early secretory antigenic target 6) et CFP-10 (culture filtrate protein 10) qui se trouvent dans une région génomique de *M. tuberculosis* appelée RD1 (région de différence) et absente chez les autres souches de *M. bovis*, et la plupart des mycobactéries non tuberculeuses à l'exception de *M. Kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*.

En pratique on peut donc considérer que les tests sanguins sont spécifiques pour le diagnostic à *M. tuberculosis*, mais il faut se souvenir de faible risque de confusion avec le diagnostic de l'infection à *M. Kansasii*.

Un autre point important pour ces tests est le délai entre le prélèvement sanguin et la mise en œuvre du dosage de l'INF- γ qui ne doit pas excéder 12 heures. Par ailleurs, la durée d'incubation est également importante pour restreindre la production de l'INF- γ des cellules T (effectrices). Au-delà de 16 à 24 heures d'incubation, les cellules mémoires vont se reproduire même à l'absence de contact avec le *M. tuberculosis*.

Actuellement deux tests sont disponibles sur le marché : le QuantiFERON-TB-GOLD® de cellectis et le T-SPOT -TB® d'Oxford immunotec. Ils sont basés sur le même principe. Le QuantiFERON-TB-GOLD® est utilisé sur le sang complet et mesure la quantité d'INF- γ .

Produit dans le sang total par une technique ELISA, le T-SPOT -TB® utilise les cellules mononuclées isolées du sang périphérique et procède au comptage des cellules T sécrétrices d'INF- γ révélées également par la technique ELISA.

- **APA (antigène Proline Alanine) une molécule sécrétée par le *M. tuberculosis* : un outil de diagnostic de la tuberculose active.**

Les molécules APA sont synthétisées et sécrétées par les bactéries seulement lors de leur multiplication en particulier chez les sujets malades. Les molécules APA, sécrétées dans le milieu de culture se divisent, et constituent un antigène pour de nombreux lymphocytes T circulant.

L'utilisation de ces molécules APA comme antigène pour le diagnostic devrait permettre de différencier, les infections récentes, les primo-infections et les tuberculoses actives, des sensibilisations. Un tel essai apporterait une aide diagnostique aux cliniciens, d'autant que la technique d'utilisation pourrait être simple et proche de celle utilisée pour des tests déjà commercialisés avec des antigènes qui différencient les sensibilités par le BCG ou par *M. tuberculosis*.

3.7. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE

La multiplication des bacilles de la tuberculose à n'importe quel site de l'organisme humain provoque une inflammation spécifique avec formation d'un granulome caractéristique. L'anatomie pathologie permet d'examiner les tissus

suspects de tuberculose, soit du vivant du malade sur des prélèvements obtenus par biopsie médical ou chirurgical, soit après décès sur des pièces d'autopsie.

L'examen anatomopathologique comprend l'examen macroscopique des lésions ; qui peut évoquer la tuberculose si l'observateur dispose de la pièce complète ou d'une partie importante de cette pièce et l'examen microscopique d'un prélèvement.

L'anatomopathologie est une aide au diagnostic, lorsque ce diagnostic ne peut pas être fait par les techniques de bactériologie. Cet examen est surtout utile dans les tuberculoses extra pulmonaires. Il est parfois possible de coupler les examens d'anatomopathologie avec les techniques bactériologiques. [1]

3.8. DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE [14]

La radiographie pulmonaire pratiquée de face et de profil, met en évidence 3 types de lésions élémentaires :

Les nodules : Ce sont les opacités arrondies à limites nettes et leur taille varie du micro nodule (dont le diamètre est inférieur à 3cm), au nodule (supérieur à 3cm et inférieur à 1cm) ; jusqu'à l'opacité ronde (supérieur à 1cm).

Les opacités en nappe ou infiltrat : Ont des contours irréguliers dégradés en périphérie. Ces opacités sont de tailles variables, parfois étendues à tout un lobe.

Les cavernes : Sont les images les plus évocatrices de la tuberculose commune. La caverne est une hyper clarté limitée par une paroi relativement épaisse (plus d'1mm) ; prolongée souvent à son pôle inférieur par des lignes opaques parallèles dirigées vers le hile du poumon correspondant à la bronche de drainage.

3.9. TRAITEMENT

Le traitement de la tuberculose est basé sur l'application d'une chimiothérapie basée sur l'association de plusieurs antibiotiques antituberculeux. La durée de cette chimiothérapie a considérablement diminuée depuis 1960 ; initialement de 18 à 24 mois, elle est actuellement de 6 à 8 mois et constitue « la chimiothérapie de courte durée » selon la DOTS de l'OMS.

Au Mali forts des résultats encourageants dans la prise en charge thérapeutique de la tuberculose et la bonne organisation actuelle du système de santé, l'équipe de coordination du PNLT a décidé de passer au régime de catégorie I et III de 6 mois de la DOTS à partir du premier Janvier 2009.

3.9.1. Principe [6]

Tous les patients dont la tuberculose a été confirmée doivent être mis sous chimiothérapie pour :

- Guérir le malade
- Eviter qu'il ne meure de la tuberculose ou de ses effets tardifs
- Eviter les rechutes
- Diminuer la transmission de la TB à d'autres personnes.

3.9.2. Définition du cas. [20]

Le choix de l'association médicamenteuse et du schéma thérapeutique est étroitement lié aux caractéristiques du cas à traiter. Ces caractéristiques permettent, de définir des catégories thérapeutiques et de recenser les tuberculoses bacillaires, les plus importantes sur le plan épidémiologique.

Pour définir un cas, il est indispensable de savoir si le patient a déjà reçu un traitement antituberculeux. Ceci permet d'identifier les cas qui comportent un risque de résistance acquise afin de prescrire d'emblée un traitement adapté et d'effectuer un monitoring épidémiologique :

- Un *nouveau* cas correspond à un patient qui n'a jamais reçu de traitement médicamenteux pour une tuberculose ou qui a pris des médicaments antituberculeux pour une durée inférieure à 4 semaines.
- Une *rechute* est un cas qui a été déclaré guéri après un traitement antituberculeux complet et qui redevient positif à l'examen microbiologique après la fin du traitement.
 - Un *échec de traitement* est un cas qui reste ou redevient bacillaire au 5e mois de traitement.
 - Le traitement après interruption correspond à un cas où le traitement a été interrompu pendant 2 mois ou plus avant la fin du traitement ou chez lequel le traitement standard de 6 mois n'a pu être totalement administré dans une période de 9 mois consécutifs.

3.9.3. Régimes de traitement antituberculeux recommandés au Mali à partir de 2009. [19]

Tableau III : Schéma thérapeutique de la tuberculose au Mali.

Catégorie de malade diagnostiqué	Schémas thérapeutiques	Association de médicament à doses fixes
Catégories I : adultes et enfants (nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif ; formes graves de tuberculose pulmonaire à frottis négatif et de tuberculose extra pulmonaire) ;	2RHZE/4RH (Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide + Etambutol) pendant 2 mois suivi de (Rifampicine +Isoniazide) pendant 4 mois	RHZE : association à dose fixe de R150mg ; H75mg ; Z300mg ; et E275mg RH : association à dose fixe de R150mg H75mg
Catégorie : II Patients avec tuberculose pulmonaire à frottis positif traités auparavant : rechute, Traitement après interruption, échec de traitement	2RHZES/RHZE/5RHE : (rifampicine +Isoniaside Pyrazinamide+ Ethambutol+Streptomycine) pendant 2 mois suivi de RHZE pendant un mois suivi de 5 mois de RHE	RHZE : association à dose fixe de R150mg ; H75mg ; Z300mg ; et E275mg ; Streptomycine 1g injectable RHE : association à dose fixe de R150mg ; H75 ; et E125mg
Catégorie III adulte. Nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatif (autre que la catégorie I) et forme moins grave de tuberculose extra pulmonaire	2RHZE/4RH (Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide + Etambutol) pendant 2 mois suivi de (Rifampicine +Isoniazide) pendant 4 mois	RHZE : association à dose fixe de R150mg ; H75mg ; Z300mg ; et E275mg RH : association à dose fixe de R150mg H75mg
Catégorie III pour enfant	2RHZ/4RH	RHZ : association à dose fixe de R75mg Hmg Z 300mg RH : R400mg ; H150mg
Catégorie IV (les TPM+ à bacilles multi drogue résistant MDR ou les TPM+ demeurant positifs après un régime de retraitement correctement conduit c'est-à-dire cas chroniques	6KmOfxCsZeth/15OfxCsZeth Kanamycine+Oflocet+Cyclosérine+Pyrazinamide+Ethionamide pendant 6 mois suivi de Oflocet + Ethionamide+Pyrazinamide pendant 19 mois	Kanamycine : inj 1g Cyclosérine : comp 250mg Oflocet : Comp 250mg Ethionamide : Comp 250mg Pyrazinamide Comp 400mg

3.9.4. Posologie.

La posologie est adaptée en fonction du poids du malade.

Le nombre de comprimés à prendre tous les jours pendant toute la durée du traitement est déterminé par le poids du malade au début du traitement pour la phase initiale; et au début de la phase d'entretien pour la phase d'entretien.

Tableau IV : Posologie/Poids. Catégorie I et II adulte : 2RHZE/4RH

Poids corporel du patient	Phase intensive	Phase d'entretien
	2 mois quotidiens	6 mois quotidiens
	RHZE	RH
30 – 39	2	1,5
40 -54	3	2
55 – 70	4	3
71et plus	5	3

Si le frottis reste positif à la fin du deuxième mois, donner un mois supplémentaire de phase intensive

Tableau V : Posologie/Poids Catégorie II : 2RHZES/1RHZE/5RHE

Poids corporel du patient	Phase intensive			Phase d'entretien
	2 mois quotidiens		1 mois quotidiens	5 mois quotidiens
	RHZE	Streptomycine 1g	RHZE	RHE
30 - 39	2	1/2	2	2
40 - 54	3	3/4	3	3
55 - 70	4	3/4	4	4
70 et plus	5	1	5	5

Si le frottis est resté positif à la fin du troisième mois, donner un mois supplémentaire de phase intensive.

3.9.5. Traitement antituberculeux et antirétroviraux : [12]

Il existe des interactions médicamenteuses entre les INNTI ou IP et la rifampicine. La névirapine (NVP) n'est pas recommandée en raison de son hépatotoxicité additive à celle des antituberculeux.

Si le traitement anti rétrovirale doit être débuté en même temps que la rifampicine, on donnera désormais l'Efavirenz à la dose de 600mg.

L'initiation du traitement antirétrovirale se fera selon les modalités suivantes :

- Taux de $CD4 < 200/mm^3$: débuté le traitement antituberculeux dès que ce traitement est bien toléré (au bout de 10 à 15 jours) commencer les ARV.
- Taux de $CD4$ compris entre 200 à $350/mm^3$:
- Terminer la phase intensive du traitement antituberculeux avant de débiter le traitement par les ARV.
- Taux de $CD4 > 350/mm^3$: traiter la tuberculose commencer les ARV à la fin du traitement antituberculeux.

En cas de découverte de la TB sous traitement ARV, adapter le traitement :

- Si deux INNTI + EFV ne pas changer de traitement.
- Si deux INNTI + NVP substituer la NVP par EFV ou 3 INNTI ou continuer deux INTI + NVP en renforçant le contrôle des transaminases : J5, J15, M2, M3.

En cas de tuberculose chez un patient VIH2 ou une femme enceinte :

- Retarder le début des ARV à la fin de l'utilisation de la rifampicine, si l'état du patient le permet en proscrivant l'utilisation de l'Efavirenz chez la femme enceinte.

- Utiliser une ligne temporaire composée de 3 INTI : AZT + 3TC + ABC, si l'état du patient exige l'initiation rapide du traitement antirétroviral plus efficace.

3.9.6. Effets secondaires des antituberculeux [21] :

Tableau VI : Effets secondaires des antituberculeux

Médicament	Effets secondaires courants	Effets secondaires rares
isoniazide	<ul style="list-style-type: none"> ◦ neuropathie périphérique ◦ hépatite (plus de 40 ans) ◦ somnolence/léthargie 	convulsions, pellagre, arthralgies, agranulocytose, réactions lupoides, éruptions cutanées, psychose aiguë
rifampicine	<ul style="list-style-type: none"> ◦ digestifs: anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales ◦ hépatite ◦ diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux 	insuffisance rénale aiguë, choc, thrombopénie, éruption cutanée, "syndrome grippal" (traitement intermittent), colite pseudo-membraneuse, pseudo insuffisance surrénalienne, ostéomalacie, anémie hémolytique
pyrazinamide	<ul style="list-style-type: none"> ◦ arthralgies ◦ hépatite 	troubles digestifs, éruptions cutanées, anémie sidéroblastique
streptomycine	<ul style="list-style-type: none"> ◦ lésions nerveuses des fonctions auditives et vestibulaires (y compris pour le fœtus) ◦ lésions rénales 	éruptions cutanées
éthambutol	<ul style="list-style-type: none"> ◦ névrite optique 	éruptions cutanées, douleurs articulaires, neuropathie périphérique

4. METHODOLOGIE

4.1. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective de Janvier 2005 à Décembre 2009.

4.2. Cadre et lieu d'étude :

L'étude s'est déroulée dans le service de pneumo-physiologie du CHU PG et dans les centres de santé de références des communes II, V et VI du district de Bamako. Ces centres représentent le deuxième niveau de référence dans la pyramide sanitaire du Mali et aussi les principaux centres de diagnostic de la tuberculose du pays. Le choix des centres de santé de référence a été fait de façon aléatoire.

Le Centre Hospitalier Universitaire du point « G » est situé dans le district de Bamako, capitale du Mali.

Il occupe le 3^{ème} rang dans la référence qui le met au sommet de la pyramide sanitaire du Mali.

Il compte 11 services spécialisés parmi lesquels le service de Pneumo-physiologie. Qui à une capacité d'hospitalisation de 51 lits dont 31 réservés aux cas de Tuberculose.

▪ **Le personnel :**

Le personnel du service de pneumo-physiologie du CHU Point G est composé de :

- 6 médecins spécialistes en pneumo-physiologie
- D'un médecin généraliste
- D'une secrétaire

- D'un major et quatre techniciens supérieurs de santé ;
- Quatre agents techniques de santé et sept (7) techniciens de surface
- 6 internes de la FMPOS.

▪ **Les activités**

Les activités du service de pneumo phtisiologie sont :

- Les soins curatifs ;
- Les consultations externes et la prise en charge des patients hospitalisés ;
- les examens spécialisés tels que : la biopsie pleurale, la fibroscopie bronchique et l'E F R (exploration fonctionnel respiratoire) ;
- La formation des faisant fonction d'interne : staff, réunions scientifiques.

La commune II du district de Bamako couvre une superficie de 17 Km² soit environ 7% de la superficie totale du district de Bamako.

Contrairement aux communes V et VI du district, la commune II est située sur la rive gauche du fleuve Niger.

La commune V du district de Bamako couvre une superficie de 41 Km² avec une population de 279 240 habitants, elle est située sur la rive droite du fleuve Niger.

La commune VI à l'instar des autres communes du district de Bamako fut créée le 18 Octobre 1978.

Elle couvre une superficie de 94 Km² pour une population de 576 071 habitants. Elle est située sur la rive droite du fleuve Niger.

Tableau VII : Les unités existantes au niveau des différents CS réf et leurs activités

Unités	Services offerts
Services de soins curatifs	Consultations externes Salle d'injection Salle de pansement laboratoire
Services des maladies chroniques	PCT/Tuberculose
La maternité	Consultations prénatales Accouchement /suites de couche Planning familial vaccination
Services spécialisés	Gynécologie obstétrique Pédiatrie ORL Odontostomatologie Ophtalmologie Centre d'imagerie médicale Médecine générale Chirurgie

Autres activités

- La lutte contre la tuberculose :

Le dépistage et la prise en charge des cas se font aux centres de santé de référence des différentes communes

La prise en charge est décentralisée vers les CSCom et le suivi de cette décentralisation est assuré par le médecin et la responsable de l'unité tuberculose. La recherche active est menée de façon effective.

- Elimination de lèpre
- La lutte contre les IST/HIV/SIDA
- La lutte contre le paludisme.

4.3. Population d'étude :

Il s'agit de l'ensemble des patients pris en charge pour tuberculose pulmonaire dans ces quatre centres durant notre période d'étude.

4.4. Critères d'inclusion et de non inclusion:

▪ **Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans notre étude les patients pris en charge pour tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative dans ces différents centres.

▪ **Critères de non inclusion :**

N'ont pas été inclus dans notre étude :

- Les patients avec tuberculose de localisation autre que pulmonaire
- les patients pris en charge pour tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive
- Les patients diagnostiqués TPM- au service de PPH et référés aux CS Réf.

4.5. Taille de l'échantillon :

Pour estimer la taille de l'échantillon nous avons choisi un niveau de confiance à 95% et dont la marge d'erreur (m) est de 5%.

Le taux de prévalence (p) de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative estimé selon le PNLT étant de 6%, la taille de l'échantillon selon la formule $n = p(1-p)/m^2$ est donc 87 patients. On estime à 5% le taux de patients perdus de vue, la taille de l'échantillon est donc de 92 patients.

4.6. Mode de collectes des données :

Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire élaboré. Les dossiers des malades et les registres de traitement du district ont été exploités pour la réalisation de l'étude.

4.7. Méthode d'analyse et de traitement des données :

Les données ont été analysées à l'aide des logiciels Epi-info 6.0 fr et SPSS 12.0 avec un seuil de signification $p \leq 0,05$.

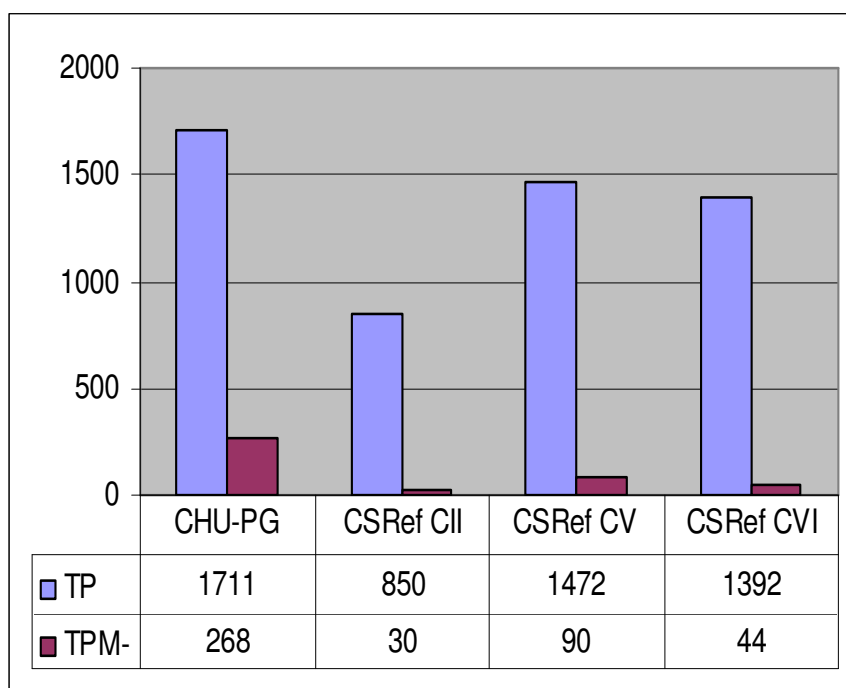
4.8. Considérations éthiques :

Compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude, nous n'avons pas eu de contact direct avec les patients, mais leur anonymat a été préservé. Une autorisation a été demandée aux différents responsables pour avoir accès aux archives.

5. RESULTATS

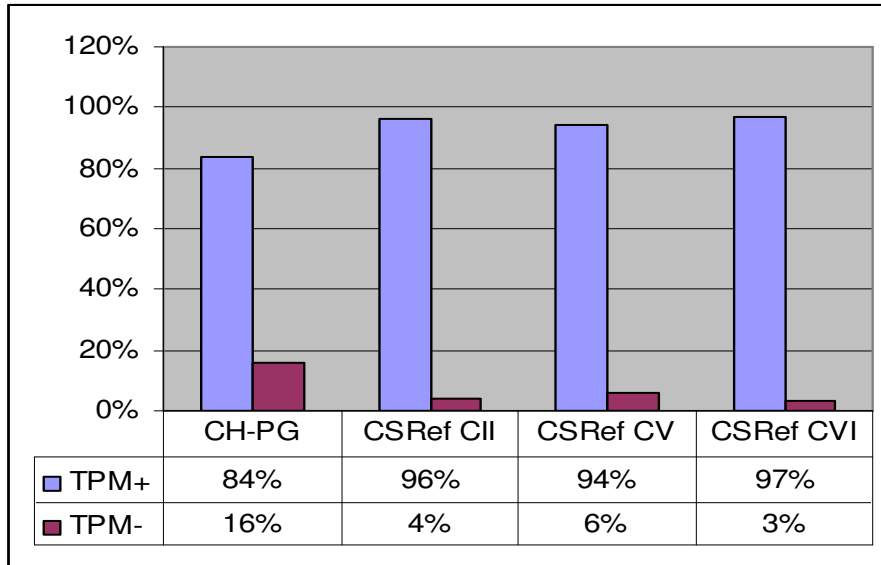
5.1. Résultats globaux

Au terme de notre étude nous avons enregistré au total 5425 cas de tuberculose pulmonaire. Parmi ces cas 432 étaient diagnostiqués TPM- soit une prévalence de 7,9 %.



Graphique 1 : Répartition des patients tuberculeux en fonction des centres.

Le plus grand nombre de cas de tuberculose TP et TPM- a été enregistré au CHU du Point G

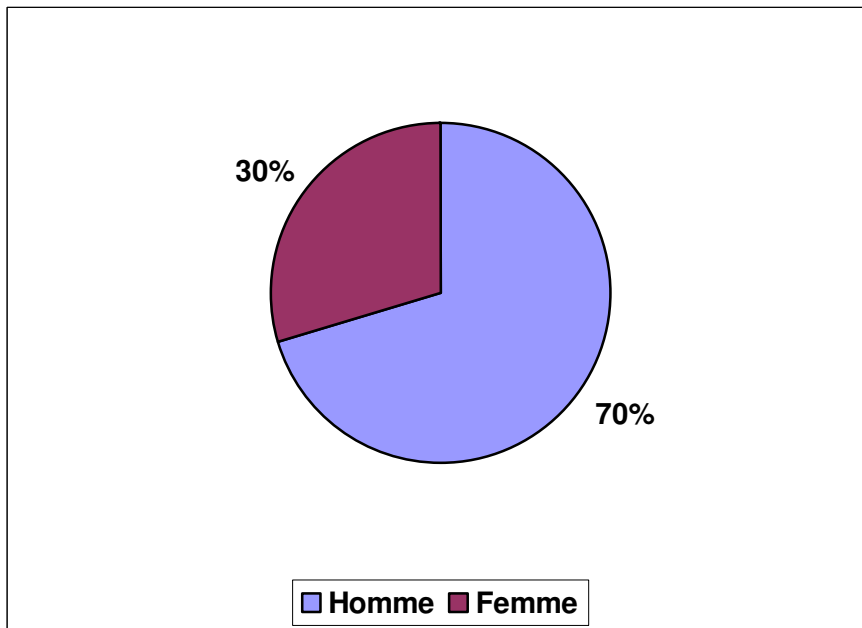


Graphique 2 : répartition des patients en fonction de la prévalence de TPM+ et TPM- par centre

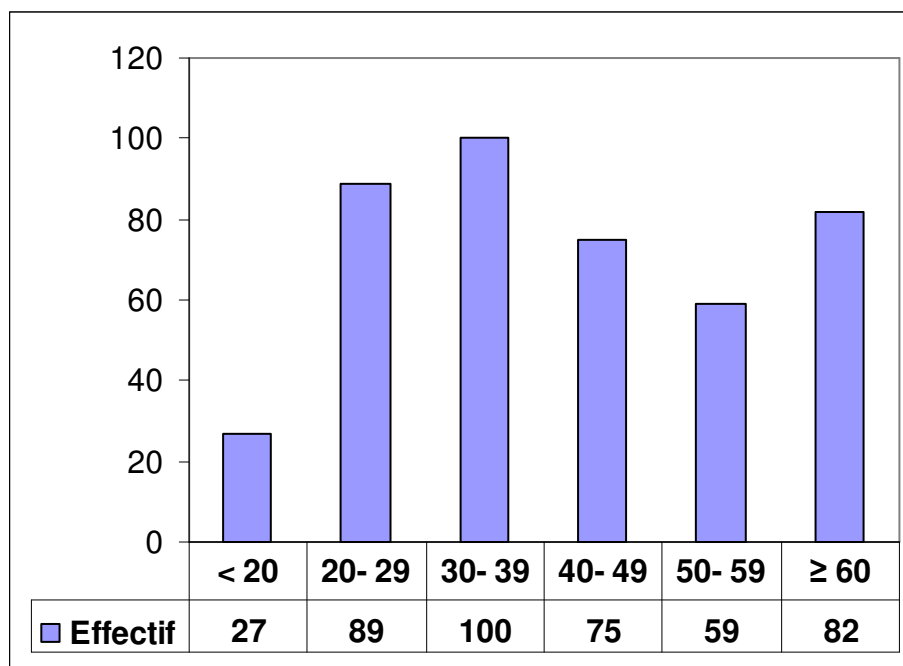
Le CHU PG a enregistré le plus grand nombre de TPM- avec 16%.

5.2. Données socio-démographiques :

Graphique 3: Répartition des patients en fonction du sexe

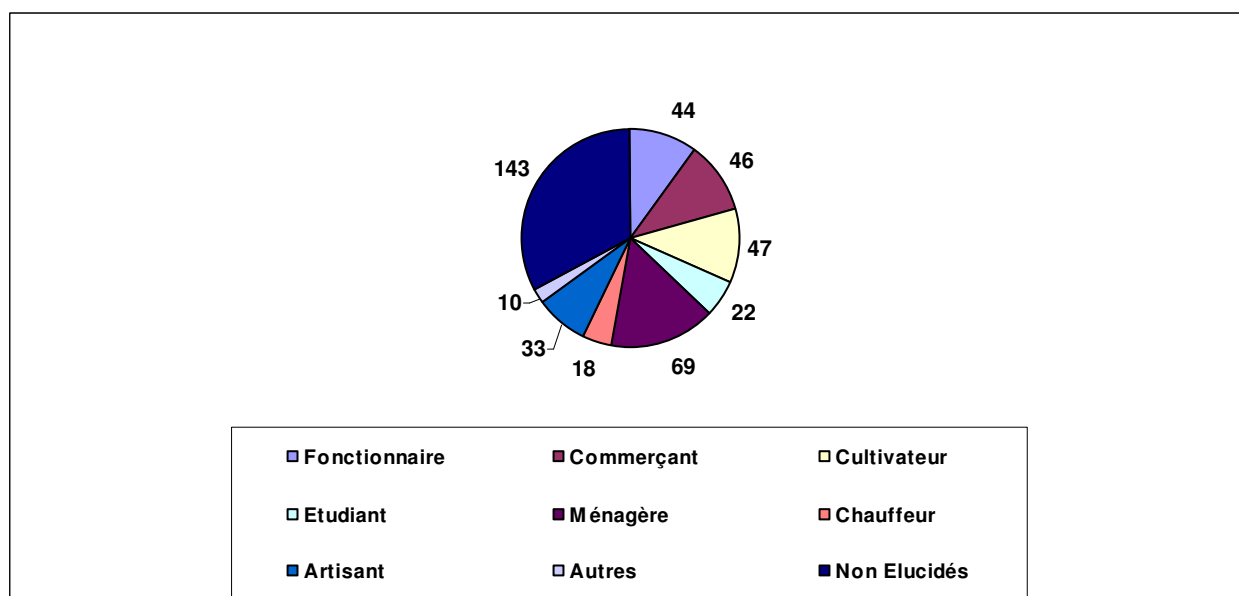


La majorité des patients TPM- était de sexe masculin (70%) avec un ratio de 2,3



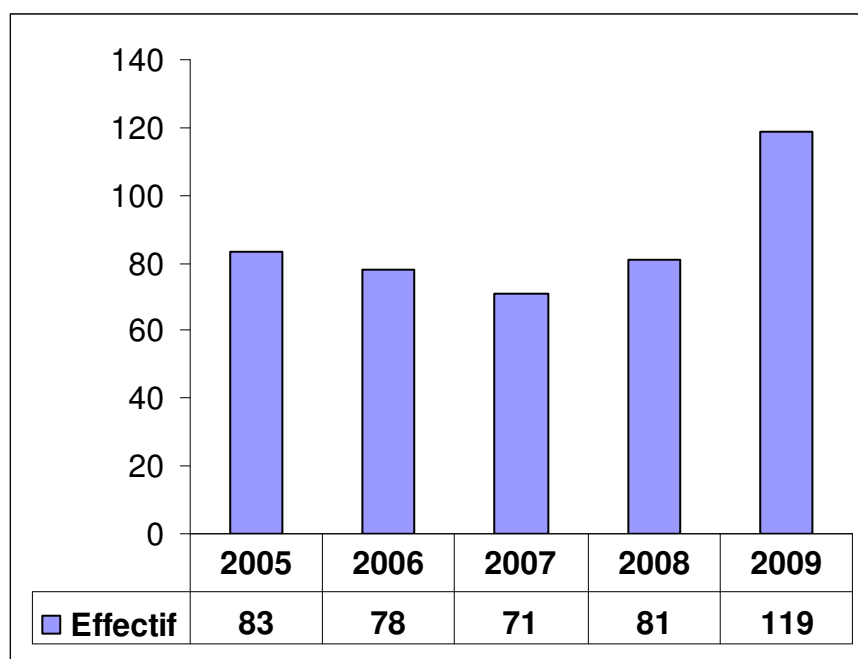
Graphique 4 : Distribution des patients TPM- en fonction de l'âge

La tranche d'âge 30-39 ans était la plus représentée 0,43% des cas.



Graphique 5 : Distribution des patients TPM- en fonction de la profession

Les ménagères on représenté 15% de nos patients.



Graphique 6 : Répartition du nombre des TPM- en fonction de l'année.

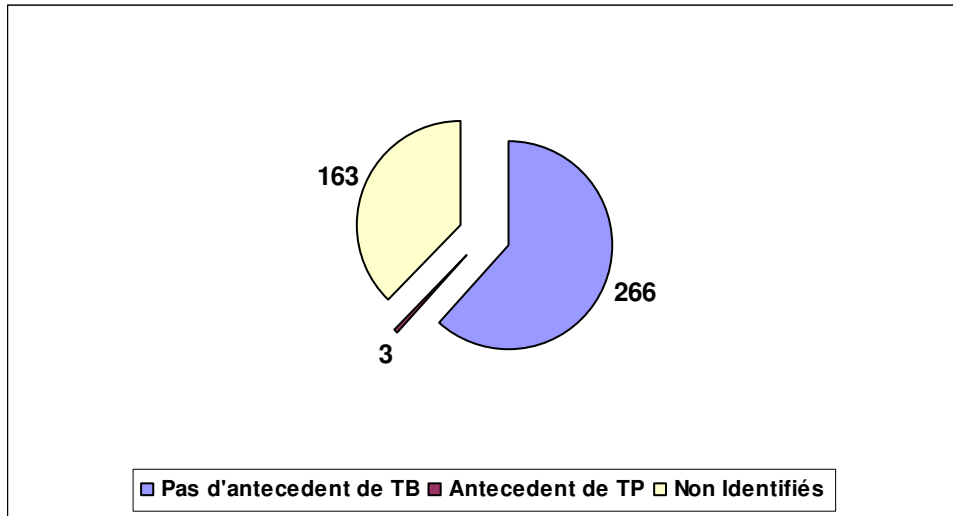
On a enregistré le plus grand nombre de TPM- en 2009.

Tableau VIII: Distribution des patients TPM- en fonction de l'année et du centre

	CS réf CVI	CS réf CV	CS réf CII	CHU PG	Total
2005	9	27	11	36	83
2006	12	13	3	50	78
2007	10	11	8	42	71
2008	5	17	7	52	81
2009	8	22	1	88	119
Total	44	90	30	268	432

Le plus grand nombre de cas de TPM- (88) soit 27,55% a été enregistré en 2009 au CHU PG

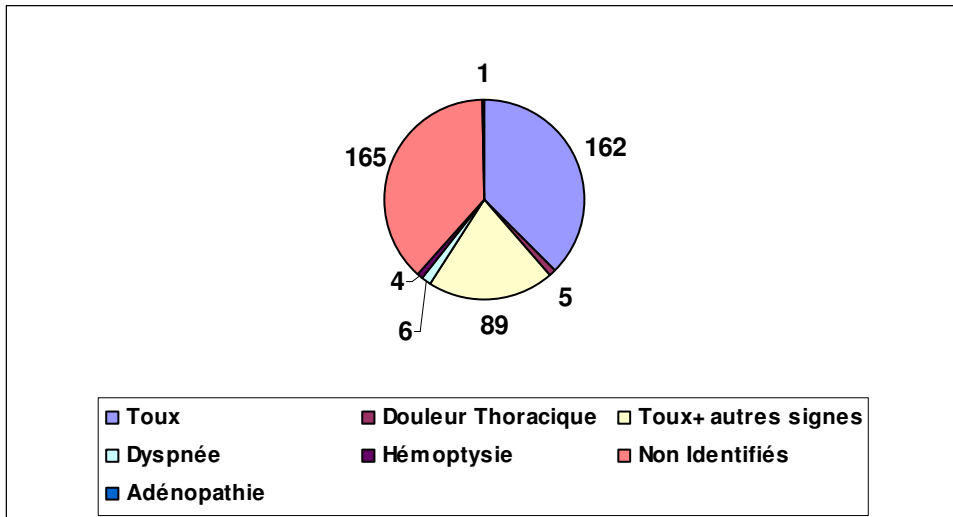
5.3. Antécédents de tuberculose :



Graphique 7: Répartition des patients en fonction des antécédents de Tuberculose.

La plus grande majorité de nos patients n'avait pas un antécédent de Tuberculose (266/269)

5.4. Motifs de consultation :



Graphique 8 : Répartition des patients en fonction du motif de consultation.

La toux isolée ou associée aux signes d'imprégnation bacillaire apparaît majoritairement comme le motif de consultation le plus rencontré (251/267).

NB : Signes d'imprégnation bacillaire : fièvre vespérale, sueur nocturne, asthénie, amaigrissement, anorexie.

5.5. Eléments de diagnostic :

Tableau IX : Répartition des patients en fonction de l'élément diagnostic

	Effectif	Pourcentage
Bacilloscopie positive	0	0
Clinique + radiologie + thérapeutique	432	100
Total	432	100

L'association de la clinique, de la radiologie et l'évolution sous traitement a constitué l'élément de diagnostic dans 100% des cas.

5.6. Biologie

Tableau X : Distribution des patients en fonction de la faisabilité de la culture

	Effectif	Pourcentage
Culture Faite	2	0,5
Culture Non faite	430	99,5
Total	432	100

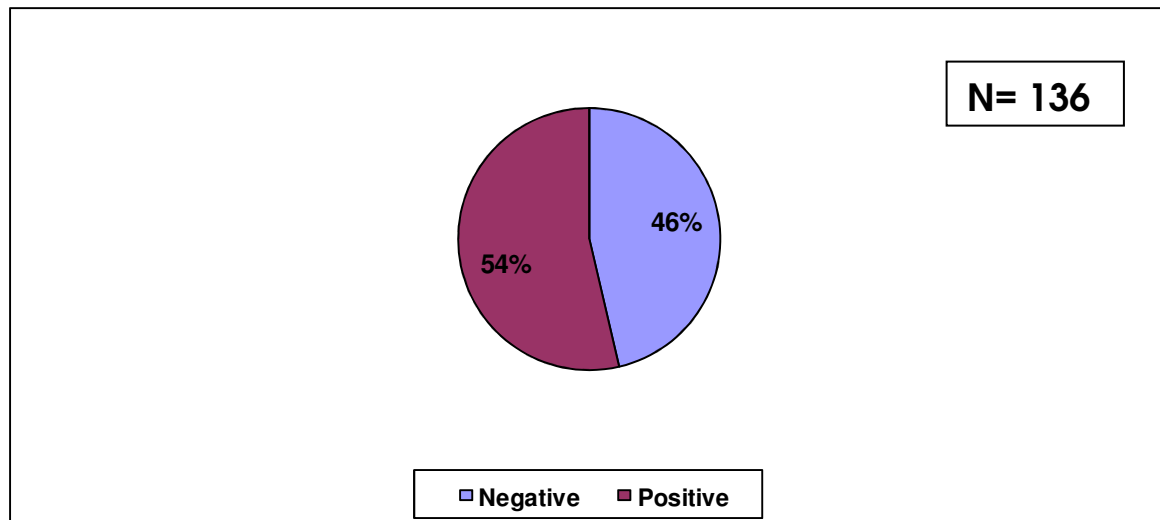
La culture a été faite chez uniquement 0,5 % des patients.

❖ Résultat de la culture: positif

Tableau XI : Distribution des patients en fonction de la disponibilité de la sérologie VIH

	Effectif	Pourcentage
Sérologie Faite	136	31,5
Sérologie Non faite	296	68,5
Total	432	100

Seulement 31,5% de nos patients avaient bénéficié la sérologie VIH.



Graphique 9 : Répartition des patients en fonction du résultat de la sérologie VIH.

Un peu plus de la moitié (54%) des patients TPM- était infectés par le VIH.

5.7. Contrôle sous traitement

Tableau XII : Distribution des patients en fonction de la faisabilité du contrôle microscopique pour la recherche des BAAR au deuxième mois du traitement

	Effectif	Pourcentage
Contrôle fait	170	39,4
Contrôle non fait	262	60,6
Total	432	100

Au 2^{ème} mois du traitement, le contrôle a été effectué chez uniquement 39,4% des patients.

Tableau XIII: Distribution des patients en fonction du résultat du contrôle microscopique au deuxième mois du traitement

	Effectif	Pourcentage
Recherche BAAR positive	2	1,20
Recherche BAAR négative	168	98,8
Total	170	100

La Recherche des BAAR a été positive chez 1,20% des patients au 2^{ième} mois du traitement.

Tableau XIV: Distribution des patients en fonction faisabilité du contrôle microscopique pour la recherche des BAAR au cinquième mois du traitement

	Effectif	Pourcentage
Contrôle fait	6	1,4
Contrôle non fait	426	98,6
Total	432	100

Au 5^{ème} mois du traitement, 1,4% seulement des patients avaient fait le contrôle.

❖ Résultat du contrôle : négatif

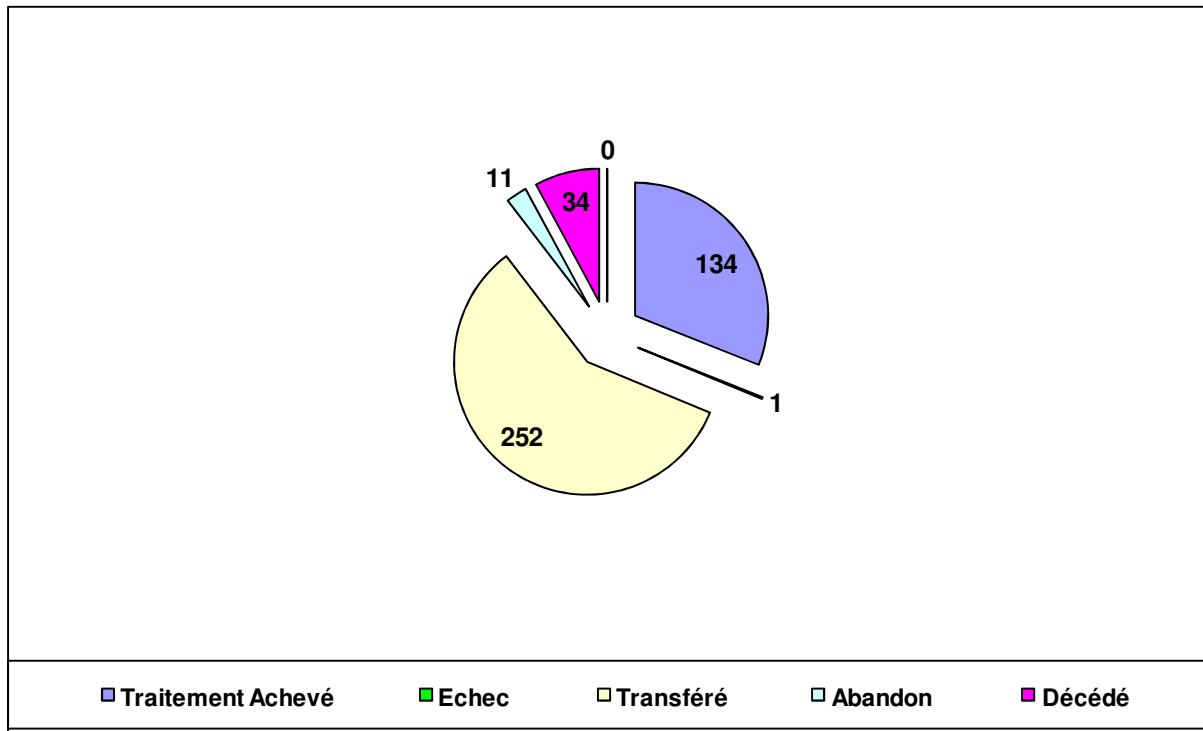
Tableau XV : Distribution des patients en fonction de la faisabilité du contrôle microscopique pour la recherche des BAAR en fin de traitement

	Effectif	Pourcentage
Contrôle fait	3	0,7
Contrôle non fait	429	99,3
Total	432	100

A la fin du traitement, 0,7% seulement des patients ont bénéficié du contrôle.

❖ Résultat du contrôle : négatif

5.8. Résultat du traitement



Graphique 9: Répartition des patients en fonction du résultat du traitement

Parmi nos patients 134 cas (31%) avaient achevé leur traitement.

Tableau XVI : Distribution des patients en fonction de leurs devenirs et du centre

	CS réf CVI	CS réf CV	CS réf CII	PPH PG	Total
Traitement achevé	31	75	22	05	134
Abandon	00	05	04	02	11
Transféré	03	02	01	246	252
Echec	00	00	00	01	01
Décédé	07	06	03	18	34
Total	44	90	30	267	432

La presque totalité (245/267) des patients du CHU PG ont été transféré dans d'autres centres pour poursuivre leurs traitement.

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Nous avons mené une étude rétrospective de 5ans (allant de janvier 2005 à décembre 2009) dans 4 centres de diagnostic et de traitement (CDT) de la tuberculose en occurrence les CS réf des communes II, V, VI et le service de PPH au CHU du point G.

6.1. Limites de l'étude et difficultés rencontrées :

- Le caractère rétrospectif de notre étude a fait que nous n'avons pas pu avoir toutes les informations nécessaires dans les registres ou dossiers des malades ou même la perte de ces registres ou dossiers des malades.
- L'insuffisance de plateau technique dans le diagnostic de la tuberculose au Mali en occurrence l'absence de disponibilité de la culture de mycobactéries ou d'autres nouvelles techniques de biologie moléculaire à savoir la PCR, ou immunologiques comme le dosage de l'interféron gamma (γ). Le diagnostic se limitant seulement à la microscopie dans la plus grande majorité des cas.
- L'absence de la radiographie dans la majorité des cas dans les CS réf. comme élément important de diagnostic des cas de TPM- .
- La majorité des patients diagnostiqués TPM- au CHU du PG étaient référés aux différents CS Réf pour poursuivre leur traitement ce qui pouvait créer une confusion dans l'identification des patients dans les C S Réf.
- Manque de certaines informations importantes sur les patients à savoir (profession, motif de consultation, sérologie HIV; antécédents médicaux ou chirurgicaux) au niveau des CS Réf.

- Malgré ces limites nous estimons avoir obtenu des résultats probants.

6.2. Epidémiologie

Pendant cette période, nous avons enregistré un total de 5425 cas de tuberculose pulmonaire avec 432 cas de TPM- soit une prévalence de 7,9 %. KOFFI [22] à Cocody en 2006 et SALL à Bamako [4] en 2008 avaient rapporté respectivement 12,56 % et 8,2%.

Cette forte prévalence de TPM- pourrait poser un problème inquiétant dans la prise en charge de la tuberculose au Mali car cette forme n'est pas totalement dénuée de toute contagiosité.

Le CHU Point G a enregistré le plus grand nombre de cas de TPM- avec une prévalence de 16% de cas. Cette prévalence était de (20,2%) dans le même service en 2005 [5]. KONE [23] au service de pneumologie CHU de Cocody avait trouvé en 2004 une fréquence de (11,11%).

6.3. Données socio démographiques

6.3.1. Le sexe

La majorité de nos patients (70%) étaient de sexe masculin avec un sexe ratio de 2,3. TRAORE [5] en 2005, et KAYANTAO [25] en 2001, avaient trouvé une prédominance masculine dans le même service à Bamako.

6.3.2. Age :

L'âge moyen de nos patients était de $41,12 \pm 17,03$, avec des extrêmes de 8 à 82 ans. La forte représentativité de la tranche d'âge jeune dans les pays en développement est rapportée dans la littérature [5, 22, 29].

6.4. Antécédent

Un antécédent de tuberculose pulmonaire a été retrouvé chez 3 de nos patients soit 0,7% .TRAORE [5] en 2005 à Bamako, et POUABET [24] en 2000 ont rapporté respectivement 3,2% et 8,8%.

6.5. Clinique

La toux isolée ou associée aux signes d'imprégnation bacillaire a été le motif de consultation le plus rencontré (251/267) soit 94%. Dans la littérature la toux est la principale manifestation de la tuberculose [5, 22].

6.6. Eléments de diagnostic

L'association de la clinique, de la radiologie et l'évolution sous traitement a constitué l'élément de diagnostic de premier choix chez nos patients. Ce qui confirme le rôle important de cette association dans le diagnostic et le traitement de la tuberculose.

En effet le diagnostic de TPM- est d'autant plus difficile en absence de preuve bactériologique devant la coinfection TB/HIV, car les lésions radiologiques apparaissaient de plus en plus atypiques au fur et à mesure que le taux de CD4 décroisse.

6.7. Biologie

6.7.1. Culture

La culture est d'une importance capitale dans le diagnostic de confirmation de la tuberculose pulmonaire à microscopie négative, mais malgré son rôle important d'amélioration de cas de tuberculose, uniquement 0,5 % de nos patients avaient bénéficié de la culture au service de PPH du CHU PG, ce qui pourrait signifier une utilisation limitée de la culture au MALI.

6.7.2. Sérologie VIH

La sérologie VIH devrait être systématique chez tous les tuberculeux, cependant, seulement 31,5 % de nos patients avaient bénéficié de la sérologie VIH.

Un peu plus de la moitié de ces patients (54 %) étaient VIH positif. Ce qui pourrait signifier une forte prévalence de la co-infection TPM -/VIH. Les mêmes résultats sont illustrés par plusieurs auteurs: TRAORE [5] à Bamako en 2005; HORO et al [26] en Côte d'Ivoire en 2004; PNLT du Burkina Faso en 2005 [27].

6.8. Traitement :

Au 2ème mois du traitement le contrôle a été effectué chez 170 patients ; et l'examen microscopique des crachats était positif au troisième examen chez 2 de nos patients soit une proportion de 1,20%. Ce résultat confirme celui de HORO et al [26] en Côte d'Ivoire en 2004 qui avait trouvé 1,63 %. Ceci met en évidence l'existence probable de faux diagnostic, intérêt de plus de confirmer le diagnostic de TPM- par d'autres moyens de diagnostics tels que la culture et autres.

Résultat du traitement

Il était difficile d'évaluer si le traitement a réussi ou échoué, car les indicateurs de résultats dépendent de l'examen des frottis d'expectoration. On notera le plus souvent dans le registre du district les indications suivantes : traitement achevé ; décès ; abandon ou transfert.

Ainsi on a enregistré : 1 cas d'échec, 134 cas de traitement achevé, 252 cas de transfert, 4 cas de perdus de vue (abandon) et 34 cas de décès soit un taux de mortalité de 7,87%. Ce taux de mortalité des TPM- avait été aussi illustré par KONE [28] à Bamako (17,6%).

7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1. CONCLUSION

Au terme de cette étude nous pouvons dire que la TPM- reste un problème de santé publique au Mali de part sa fréquence (7,9%).

Cette fréquence est variable d'un centre à un autre, et elle paraît de plus en plus croissante.

Elle touche plus les hommes (70%) et les adultes jeunes sont les plus touchés.

La toux isolée ou associée aux signes d'imprégnation bacillaire a été le motif de consultation le plus rencontré (94%).

La majorité des patients n'avaient pas d'antécédent de tuberculose.

Elle subit probablement l'influence du VIH (54% des cas étaient infectés par le VIH).

Le traitement était achevé dans 31% des cas et le taux de mortalité était 7,87%.

La volonté de réduire le taux des TPM- impose le recours à l'endoscopie bronchique à la culture et aux nouvelles techniques de diagnostic microbiologique.

Ces résultats nous inspirent à faire certaines recommandations :

7.2. RECOMMANDATIONS

- **Au ministère de la santé :**
 - Rendre la culture plus accessible pour les malades.
 - Initier la culture dans les centres de santé,
 - Développer les nouvelles techniques de diagnostic microbiologique pour améliorer le diagnostic de TPM-.

- **Au Programme national de lutte contre la tuberculose :**
 - Assurer le recyclage de laborantins.
 - Renforcer et équiper le réseau de laboratoires pour l'examen direct d'expectoration et la culture
- **Aux médecins du service de PPH du CHU Point G**
 - Répéter la baccilloscopie devant une forte suspicion de tuberculose pulmonaire,
 - Demander la culture si l'examen direct d'expectoration reste négatif,
 - Intensifier la recherche systématique de la tuberculose chez tous patients séropositifs au VIH présentant des signes radiologiques atypiques même si la symptomatologie est muette.
 - Suivre de prêt les patients diagnostiqués TPM- référés dans d'autres centres.
- **Aux chargés de tuberculose des CS réf**
 - Intensifier le dépistage systématique de la sérologie VIH chez tous patients présumés tuberculeux,
 - Remplir correctement les registres en incluant le centre de diagnostic pour les transférés et toute autre information nécessaire.
- **A la population**
 - Faire ou se faire consulter dans une structure de santé devant toute toux de plus de 2 semaines pour un dépistage rapide de la tuberculose

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

1. PIERRE AUBRY.

La tuberculose à l'heure du SIDA mise à jour 08/01/06 ; document électronique disponible a www.medecinetropicale

2. ANONYME

OMS : rapport 2009 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde ; Epidémiologie, stratégie, financement. In: [http://www.who-int\) about, contact hq/h/ index. Thml](http://www.who.int/about/contact/hq/h/index.html) – consulté le 13/08/09.

3. ANONYME

Ministère de la santé, secrétariat général ; Direction Nationale de la Santé ; PNLT ; rapport d'activités du PNLT. **2008.**

4. SALL B.B.

Etude de la problématique diagnostique de la tuberculose en milieu hospitalier (CHU. PG) Thèse médecine, Bamako, 2008, n° 508, 143P.

5. TRAORE B.Y.

Aspect épidémiologique, diagnostic, thérapeutique de la tuberculose à bacilloscopie négative au service de pneumologie H.P.G. Thèse médecine, Bamako, 2005, n°66, 79p.

6. ANONYME

Comité international, note de synthèse tuberculose et antituberculeux, pharmacie sans frontière. Document électronique disponible au www.pharmaciesansfrontiere.fr/tuberculose/html consulté le 03/08/09

7. NADIA AI KHALED, DONAL ENARSON

Tuberculose Manuel pour les étudiants en médecine 1999 : 21-6p.

8. RILLEY R L, THE J. BRUNS AMBERSON.

Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis.

9. HARMSSEN A G B, MUGGENBURG A.

The role of macrophage in particle translocation from lungs to lymph nodes.

10. WAYE L G AND SOHASSKY C D.

Norreplicating persistence of mycobacterium tuberculosis, Annual Revue of Microbiology; 2001; **55**: 139-163.

11. DUBOIS R J.

Effect of the composition of the gaseous environment on survival of tubercle bacilli in vitro,

Journal of Experimental Medicine 1953; **97**: 357-366.

12. N'FAMARA S.

Etude de la résistance aux anti-tuberculeux des souches de bacilles hébergés par les malades tuberculeux dans le district de Bamako.

Thèse de Pharmacie, Bamako, 1996, N°21, 105p.

13. E. PILLY. CMI, tuberculoses.

Montmorency; 2005: 374-375

14. DAVID L H, LEVIS-FRÉBAULT V, THOREL MF.

Méthode de laboratoire pour mycobactériologie.

Paris : institut Pasteur, 1986 : 1-8p.

15. SALMERON S.

Pneumologie, Collection Med-line, Edition ESTEM 1995; 199p.

16. BAMBA T K.

Profil des patients décédés de tuberculose pulmonaire dans le service pneumo phtisiologie au CHU du PG.

Thèse médecine, Bamako, 2007, N° 33 : 7-22p.

17. RAMAROKO H, ANDRIAANASOLO D, RASOLONAVALONA T, RAMAROSON F, RAZAFITSIAROVANA I et al.

Un cas de tuberculose pulmonaire à *Mycobacterium Bovis* multi résistants à Madagascar. Arch Inst Pasteur de Madagascar. 2003, 69 (1 et 2) : 37-40.

18. OTTO BRÄNDLI.

Clinique et diagnostic de la tuberculose. Forum Médical suisse 2003, 21 : 492-494.

19. Anonyme

Ministère de la sante du Mali, PNLT, Plan de passage du régime de primo-traitement de 8 mois (2RHZE/6EH) à celui de 6 mois (2RHZE/4RH), à partir du premier janvier 2009

20. BROKMANS JF, MIGHAN GB, REDER HL, LEESJ, RUUTU P, et al. European frame work for tuberculosis control and elimination in contries with a low incidence. Europe respiratory Journal 2002; 19:765 –75.

21. DUTT A, MOERS D, STEAD W.

Smear negative, culture positive pulmonary tuberculosis. ARRD 1990; 141:1232-5.

22. HORO K, DANGUY E K AKA, N’GOM A, KOUASSI B , MELESS T, KOMENA E A K, KOFFI N.

Caractéristiques de 332 cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative. Revue de pneumologie. Tropicale. 2006, numéro 6: 7 – 9

23. KONE F, HORO K, KOUASSI B, N’GOM AS, AKA-DANGUY E.

Incidence socio-économique de la tuberculose en hospitalisation pneumologique du centre hospitalier universitaire de Cocody. II congrès de la société Africaine de pneumologie de langue française (SAPLF), parution semestrielle. n°5 Juin 2006, p : 32

24. POUABE T R.

Résultats comparés de la radiographie thoracique et du diagnostic de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative. Thèse médecine, Bamako ; 2000, n°118, 89p.

25. KAYANTAO D, MAIGA I, BOUGOUDOGO F, POUABE R TCHAMENI, KEITA B, SANGARE S.

Tuberculose pulmonaire à microscopie négative en milieu hospitalisé spécialisé à Bamako. Médecine d'Afrique noire. 2001. 48 (6).

26. HORO K, DANGUY E K AKA, KOUASSI A B, N'GOM A, KOFF N, KONE M S, MELESS T, AHUI T J M, TCHIECHE C K, ITCHY V M N. Suivi et devenir des tuberculeux transférés à partir du centre Anti-tuberculeux (CAT) d'Adjamé-Côte d'Ivoire. Revue de pneumologie. Trop. 2004, numéro 2: 13-15.

27. ANONYME

Ministère de la santé ; programme national tuberculose. Burkina Faso guide technique de lutte contre la tuberculose 2005,9p.

28. KONE, M F.

Etude la létalité des patients tuberculeux dans les communes V et VI du district de Bamako. Thèse de médecine, Bamako, 2008, n° 220. 100p

29. A.D. HARRIES, H.T.BANDA, M.J.BOEREE, S. WELBY, J.J.WIRIMA, V.R.SUBBRAMANYAM, D. MAHER, P.NUNN

Prise en charge des patients suspects de tuberculose pulmonaire a bacilloscopie négative, avec clichés thoraciques normaux ou lésions minimales dans un contexte de pays a faible revenus.

International Journal of Tuberculosis and Lung Disease (1): 25-30, 3

30. F. BENABDALLAH, M BOURGUIBA, H FENNIRA, S. MAALEJ, N. BERJEB, N. DREPAUL, I. DRIRA, A.BENKHEDLER

Tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative

Revue des maladies respiratoires Vol22, NoHS1-Janvier 2005, 1p

ANNEXES

- :- FICHE D'ENQUETE - :-

1. IDENTIFICATION DU CENTRE

- 1 = CS Réf. CIV
- 2 = CS Réf. CV
- 3 = CS Réf. CVI
- 4 = CHU Point G

2. ANNEES D'ENREGISTREMENT.

- 1=2005
- 2=2006
- 3=2007
- 4=2008
- 5=2009

3. IDENTIFICATION DU MALADE

Q1 – Numéro d'identification

Q2 – Age /---/---/---/

Q3 – Sexe /---/

1 – Masculin 2 – Féminin

Q4 – Profession /---/

1 – Fonctionnaire 2 - Commerçant 3 – Cultivateur 4 - Etudiant

5 – Ménagère 6 – Chauffeur 7 – Artisan 8-Autres

4. ANTECEDANTS

Q5 – Antécédents de Tuberculose /---/

1 – Non 2 – Pulmonaire 3 – Extra pulmonaire.

5. MOTIF DE CONSULTATION

1 – Oui 2 – Non

Q6 – Toux /---/

Q7 – Douleur Thoracique

Q8 – Dyspnée /---/

Q9 – Fièvre /---/

Q10 – Adénopathie /---/

Q11 – Hémoptysie /---/

Q12 – Asthénie /---/

Q13 – Amaigrissements /---/

Q14 – Anorexie /---/

6. ELEMENTS DE DIAGNOSTIC

1 – Oui 2 – Non

Q15 – Bacilloscopie

Q16 – Clinique + Radiologie + Thérapeutique /---/

7. BIOLOGIE

Q17 – Bacilloscopie

1- Oui 2 – Non

1 Echantillon positif /---/

2 Echantillons positifs /---/

3 Echantillons négatifs /---/

Q18 – Résultats de la culture

1. Positif 2. Négatif 3. Non faite

Q19. Sérologie HIV

1= Positif

2= Négatif

3= Non faite.

8. CONTROLE SOUS TRAITEMENT

Q20- Contrôle au 2 mois

1. BAAR positif

2. BARR Négatif

Q21-Contrôle au 5 mois

1. BAAR positif

2. BAAR Négatif

Q22- Contrôle à la fin du traitement

1. BAAR positif

2. BARR Négatif

9. RESULTAT DU TRAITEMENT

Q23 : Résultat du traitement

1 = traitement achevé

2 = Abandon

3 = Transféré

4 = Echec

5 = Décède.

--o-- FICHE SIGNALÉTIQUE --o--

Non : YOUNOUSSOU

Prénoms : HALIMATOU

Titre : Problématique de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative dans les CSref des COM II, V, VI et le service de PPH à Bamako.

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Année universitaire : 2009 – 2010

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie. (FMPOS)

Secteur d'intérêt : Pneumo-physiologie

RESUME

Notre étude était rétrospective. Elle a porté sur l'ensemble des patients pris en charge pour tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative TPM-, dans quatre CDT de la tuberculose (PPH, CS réf CVI, CSref CV, CSref CII), de janvier 2005 à Décembre 2009. Durant cette période d'étude 5425 cas de tuberculose a été recensé dans ces centres avec 432 cas de TPM- soit une prévalence de 7,9%.

Le taux de détection de la TPM- varie d'un centre à l'autre. Il était respectivement de 16%, 6%, 4% ,3% au PPH, CS réf CV, CS réf CII, CS réf CVI.

Le moyen de diagnostic le plus utilisé était l'association de la clinique, de la radiologie et l'évolution sous traitement. La culture était également utilisée comme élément de diagnostic mais à faible proportion.

Au total 136 de ces patients ont bénéficié de la sérologie VIH et 54% de ces patients étaient contrôlés positifs.

A la fin du traitement 252 de nos patients étaient transférés, 1 cas d'échec, 134cas de traitement achevé, 4 abandons et 34 décès soit un taux de mortalité de 7,87%.

Mots clés : tuberculose pulmonaire, TPM-, BAMAKO

Contacts : HALIMATOU YOUNOUSSOU

TEL : 79-04-90-77

Email : halimaiga@gmail.com

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure.